

**Aus der Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann**

**Superfizielle Siderose: Ein neuer MR-Biomarker der zerebralen
Amyloidangiopathie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von:
Johanna Elisabeth Kiefl**

**aus
Roding**

**Jahr
2013**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Jennifer Linn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Ewers
Prof. Dr. Armin Giese

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2013

Danksagung

Nach Abschluss meiner Dissertation möchte ich herzlichst allen danken, die mich bei ihrer Entstehung unterstützt haben. In erster Linie gilt mein Dank meiner Doktormutter Priv. Doz. Dr. med. J. Linn, die mir mit fachlicher und menschlicher Unterstützung immer zur Seite stand.

Zudem möchte ich meiner Doktormutter für die hervorragende Betreuung sowie für das Zustandekommen eines Auslandsaufenthaltes herzlichst danken. Daneben danke ich meinem Mann und meinen Eltern, deren persönliche sowie fachliche Unterstützung von unschätzbarem Wert für den Erfolg der Arbeit waren.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Zerebrale Amyloidangiopathie	4
1.1.1. Definition	4
1.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren	4
1.1.3. Hereditäre Formen der CAA	5
1.1.4. Morphologie	5
1.1.5. Klinische Symptomatik	8
1.1.6. Diagnostik	9
1.2. Bildgebende Befunde bei der CAA	11
1.2.1. MRT und T2*-gewichtete Gradientenecho-Sequenz	11
1.3. Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Patientenkollektive	15
2.1.1. Patienten mit histologisch gesicherter, sporadischer CAA	15
2.1.2. Vergleichskollektiv von Patienten mit einer ICB anderer Genese	15
2.1.3. Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ	16
2.1.4. Kollektiv älterer Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren	16
2.2. MRT-Untersuchungen	21
2.3. Auswertung der MRT-Datensätze	22
2.3.1. Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	25
3.1. Prävalenz der Siderose bei Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten mit ICBs anderer Ursache	25
3.1.1. CAA-Patientenkollektiv	25
3.1.2. Kontrollkollektiv mit ICBs anderer Ursache	26
3.1.3. Intrazerebrale Makroblutungen	27
3.1.4. Mikroblutungen	29

3.1.5.	Akute Subarachnoidalblutungen	31
3.1.6.	Superfizielle Siderose	33
3.1.7.	Modifikation der Boston-Kriterien	36
3.2.	Prävalenz der Siderose bei Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ.....	40
3.3.	Kollektiv älterer Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER- Kollektiv).....	41
3.3.1.	Intrazerebrale Makroblutungen	41
3.3.2.	Superfizielle Siderose	42
4.	Diskussion.....	43
4.1.	Prävalenz der SS bei CAA-Patienten.....	44
4.2.	Prävalenz der SS bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren	46
4.3.	Mögliche Pathomechanismen der SS bei der CAA	47
4.4.	Lokalisation der SS bei CAA	51
4.5.	Klinische Bedeutung der SS.....	52
4.6.	Boston-Diagnosekriterien der CAA.....	53
4.7.	Limitationen der Arbeit	56
4.7.1.	Kollektiv mit histopathologisch gesicherter CAA	56
4.7.2.	Kollektiv mit Familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ	57
4.7.3.	PROSPER-Kollektiv	57
5.	Zusammenfassung.....	59
6.	Literaturverzeichnis	61
7.	Tabellenverzeichnis	70
8.	Abbildungsverzeichnis	71
9.	Publikation	72

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
APP	Amyloid-Precursor-Protein
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
HCHWA-D	Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type
ICB	Intracerebrale Makroblutung
MB	Mikroblutung
PROSPER	Prospective study of pravastatin in the elderly at risk
SAB	Subarachnoidalblutung
SS	Superfizielle Siderose
T	Tesla
T2*w	T2*-gewichtete Gradientenecho-Sequenz
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

1. Einleitung

1.1. Zerebrale Amyloidangiopathie

1.1.1. Definition

Der Begriff der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) beschreibt eine genetisch und biochemisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen es zu Ablagerungen von Amyloid in den Wänden der kleinen und mittelgroßen, meist arteriellen Blutgefäße des Kortex und der Leptomeningen kommt (Vinters, 1987), (Biffi et al., 2011). Die häufige, sporadische Form der Erkrankung muss von den seltenen, hereditären Amyloidangiopathien unterschieden werden. Hauptbestandteil der Gefäßablagerungen bei der sporadischen CAA ist das β -Amyloid, ein aus 40 oder 42 Aminosäuren bestehendes proteolytisches Produkt aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP). Das APP-Gen wird auf Chromosom 21 kodiert (Haass et al., 1992), (Goldgaber et al., 1987).

1.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Die sporadische CAA ist vor dem 60. Lebensjahr selten und tritt mit erhöhter Prävalenz bei älteren Patienten auf. In einer Studie, in der 784 Gehirne postmortal untersucht wurden, lag die Prävalenz einer mittleren bis schweren CAA bei 2,3 % der Patienten im Alter zwischen 65 – 74 Jahren, bei 8,0 % im Alter zwischen 75 – 84 Jahren und bei 12,1 % im Alter über 85 Jahre. Zudem zeigte sich, dass die Prävalenz der CAA bei dementen Patienten höher ist als bei nicht-dementen Patienten (Keage et al., 2009). Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen (Greenberg et al., 1997).

Neben dem hohen Lebensalter ist auch der ApoE-Genotyp ein Risikofaktor für die sporadische CAA (Sudlow et al., 2006), (Verghese et al., 2011). Sowohl das ApoE ϵ 2-Allel als auch das ApoE ϵ 4-Allel erhöhen das Risiko für CAA-verursachte intrazerebrale Blutungen (Nicoll et al., 1997), (Biffi et al., 2010b). Zwischen der CAA und allgemeinen vaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertension und Diabetes mellitus konnte bisher kein sicherer Zusammenhang gefunden werden (Yamada, 2002).

1.1.3. Hereditäre Formen der CAA

Neben der sporadischen Form gibt es auch familiäre Formen der CAA, die jedoch wesentlich seltener vorkommen. Sie manifestieren sich früher und haben einen schwereren klinischen Verlauf als die sporadische Form (Revesz et al., 2009). Meist handelt es sich um autosomal-dominante Erkrankungen, die innerhalb einzelner Familien auftreten (Van Nostrand et al., 2001), (Stenh et al., 2002), (Bornebroek et al., 2003). Die erste identifizierte familiäre Form der CAA war die Familiäre Amyloidose vom Holländischen Typ (HCHWA-D = Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type). Sie wird verursacht durch eine G → C Transversion auf dem Codon 693 des APP. Diese Punktmutation führt zu einem Austausch von Glutamin gegen Glutamat in der Position 22 des β -Amyloids (Levy et al., 1990), (Watson et al., 1999). Klinisch werden vor allem rezidivierende Schlaganfälle und eine Demenz beobachtet, pathologisch zeigt sich eine schwere CAA (Bornebroek et al., 1999).

1.1.4. Morphologie

Histologisch finden sich bei der sporadischen CAA ungleichmäßig verteilte, segmentale Ablagerungen von β -Amyloid hauptsächlich in Form von Fibrillen (Wisniewski et al., 2000). Betroffen sind vor allem kortikale und leptomeningeale kleine bis mittelgroße Arterien, Arteriolen und Kapillaren (Vinters, 1987). Ähnliche Gefäße im tiefgelegenen Marklager sind typischerweise ausgespart. Je nach Schwere der CAA lagert sich das Amyloid als erstes im abluminalen Anteil der Tunica media und der Tunica adventitia ab, wobei meist die glatten Muskelzellen zuerst betroffen sind (Revesz et al., 2009). Mit zunehmendem Schweregrad der Ablagerungen kommt es zum Befall der gesamten Wand der Blutgefäße mit Verlust der glatten Muskelzellen. Im Endstadium werden die Blutgefäße brüchig und es finden sich Mikroaneurysmen, fibrinoide Nekrosen sowie eine „Doppelfaß“-Struktur der Blutgefäße. Die Endothelzellen sind in der Regel von den Amyloidablagerungen nicht betroffen (Frackowiak et al., 1994), (Revesz et al., 2002).

Je nach Ausprägung der Ablagerungen werden verschiedene histologische Stadien unterschieden (**siehe Tabelle 1**).

Tabelle 1: Histologische Gradeinteilung der CAA^a

Stadium	Morphologisches Korrelat
mild	Amyloid beschränkt sich auf Tunica media ohne Verlust der glatten Muskelzellen
mäßig	Tunica media ist ersetzt durch Amyloid und ist dicker als normal
schwer	Ausgeprägte Amyloid-Ablagerungen mit fokaler Wandbrüchigkeit, Mikroaneurysmen, „Doppelfass“-Struktur und fibrinoider Nekrose

a) nach Vonsattel et al. (Vonsattel et al., 1991)

In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zeigt sich bei der Erkrankung eine Verdickung der kleinen und mittelgroßen Blutgefäße durch eosinophiles Material (Vinters, 1987) (**siehe Abbildung 1**). Spezifische Färbungen zum Nachweis von β -Amyloid sind die Färbung mit Kongorot, bei der die mit β -Amyloid beladenen Gefäße unter polarisiertem Licht eine charakteristische gelbgrüne Doppelbrechung zeigen (Puchtler et al., 1985). Darüber hinaus kann das Amyloid auch mittels Thioflavin S-Färbung sowie heute insbesondere mit immunhistochemischen Färbungen mit Antikörpern gegen das Amyloid-Vorläuferprotein dargestellt werden (Stiller et al., 1972).

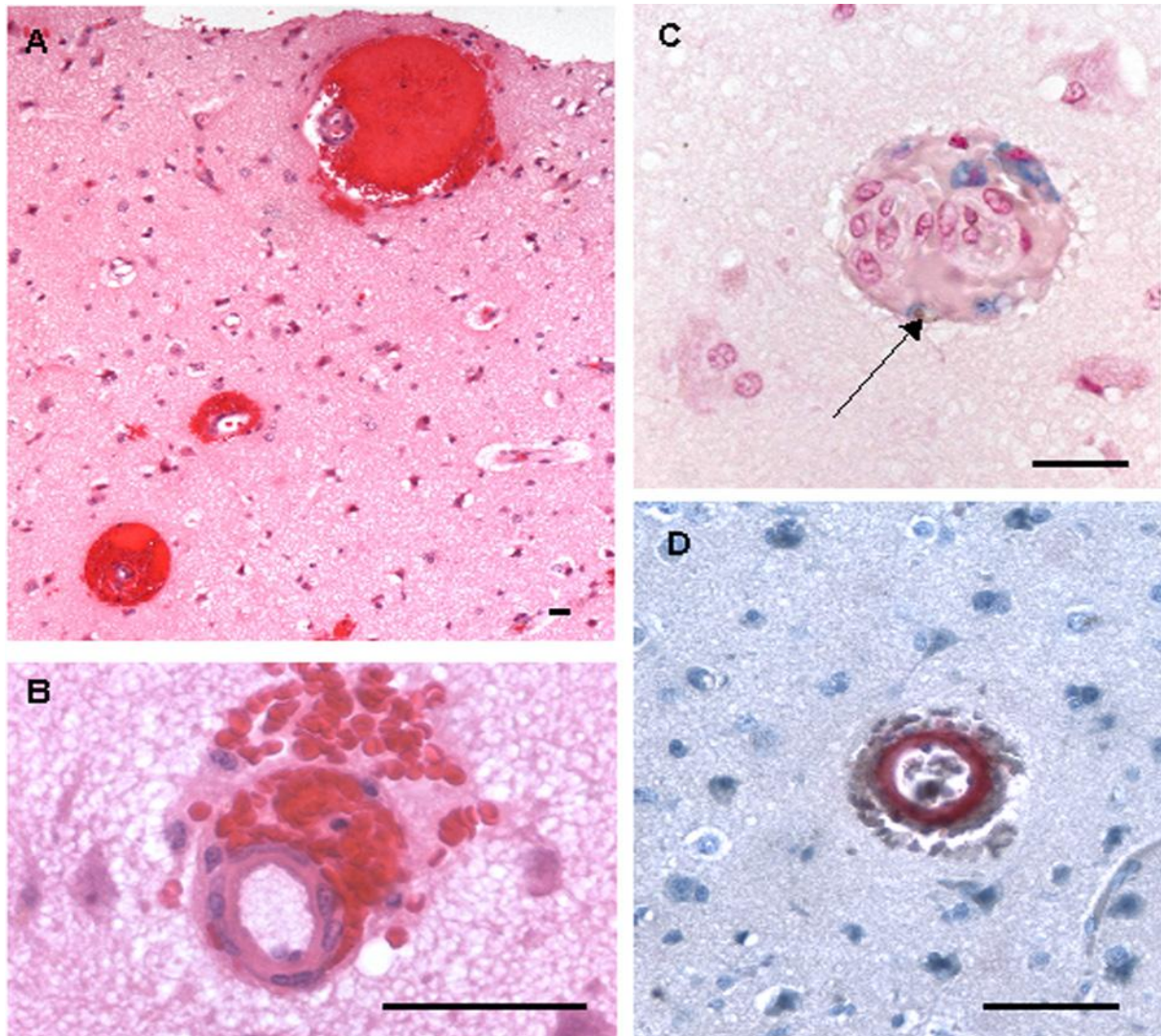


Abbildung 1: Histopathologische Charakteristika eines Patienten mit CAA.

(A) zeigt eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung, in der sich multiple perivaskuläre Blutungen im Neokortex darstellen. **(B)** zeigt bei höherer Vergrößerung nachweisbare perivaskuläre Erythrozyten und Fibrinablagerungen sowie durch Amyloidablagerungen verdickte und homogen pinke Gefäßwände. **(C)** zeigt eine Eisenfärbung, in der eisenbeladene perivaskuläre Makrophagen (blau) als Zeichen früherer perivaskulärer Blutungen erkennbar sind. **(D)** zeigt eine spezifische immunhistochemische Färbung, in der das β -Amyloid in der verdickten Gefäßwand direkt nachgewiesen werden kann (dunkelrot). Maßstab: 50 μ m. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. J. Herms, Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Klinikum der Universität München).

1.1.5. Klinische Symptomatik

Symptomatische intrazerebrale Makroblutung

Die schwerwiegendste Folge einer CAA sind intrazerebrale Makroblutungen (ICB), die typischerweise lobär und oberflächennah lokalisiert sind und sich klinisch mit einem Schlaganfall, d. h. mit akuten fokal-neurologischen Ausfällen in Abhängigkeit von der Lokalisation, manifestieren (Qureshi et al., 2001). Die lobäre Lage der CAA-assoziierten ICBs führt dabei häufiger zu Krampfanfällen als tiefer gelegene ICBs (Charidimou et al., 2011). Die kumulative Rezidivrate einer ICB innerhalb von 2 Jahren beträgt bei der CAA zwischen 19% und 21% (O'Donnell et al., 2000), (Passero et al., 1995).

Transiente fokale neurologische Symptome

Eine weitere wichtige klinische Manifestation der CAA sind rezidivierende transiente fokal-neurologische Symptome, meist Hemiparesen oder Hemihypästhesien. Diese verlaufen meist sehr stereotyp, mit einer Ausbreitung der Ausfälle innerhalb von Sekunden bis Minuten auf die gesamte betroffene Körperhälfte. (Greenberg et al., 1993), (Roth et al., 2008). Der Pathomechanismus dieser transienten Phänomene ist noch nicht vollständig geklärt.

Kognitive Beeinträchtigung und Demenz

Neben den fokal-neurologischen Ausfällen kann die CAA auch eine langsam fortschreitende Demenz verursachen (Greenberg et al., 2004). Man geht davon aus, dass zerebrale Mikroblutungen (Werring et al., 2010), Mikroinfarkte (Soontornniyomkij et al., 2010) und mikroangiopathische Marklagerläsionen (Holland et al., 2008) dazu beitragen.

Zudem besteht ein enger Zusammenhang zwischen einer Alzheimer-Demenz (AD) und der CAA. Bei beiden Erkrankungen kommt es zu β -Amyloidablagerungen, wobei bei der AD vor allem β 42-Amyloid abgelagert wird und diese Ablagerungen im Hirnparenchym als sogenannte Alzheimerplaques auftreten. In Autopsiestudien bei Patienten mit einer AD wurden zusätzlich zu diesen parenchymalen β -Amyloidablagerungen in über 80 % der Fälle auch vaskuläre Amyloidablagerungen (überwiegend β 40-Amyloid) als Zeichen einer CAA gefunden, während diese bei älteren Patienten ohne AD nur in durchschnittlich 10 – 40 % der Fälle nachweisbar

waren (Jellinger, 2002). Patienten mit CAA und AD sind kognitiv stärker beeinträchtigt, als Patienten mit einer isolierten AD (Pfeifer et al., 2002). Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen CAA und AD bzw. der jeweilige Beitrag der beiden Erkrankungen zum Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung ist allerdings ebenfalls noch nicht vollständig geklärt.

Inflammatorische Form der CAA

Eine CAA kann darüber hinaus mit einer perivaskulären Entzündung assoziiert sein. Diese Manifestationsform wird als inflammatorische Form der CAA bezeichnet und ist bislang erst in kleineren Fallserien beschrieben. Die Kenntnis dieser Verlaufsform ist jedoch klinisch sehr relevant, da sie zum Teil mit Immunsuppressiva behandelbar ist. Die Patienten präsentieren sich klinisch mit einer subakuten kognitiven Verschlechterung, Anfällen und Kopfschmerzen (Greenberg et al., 2010). In der Bildgebung zeigt sich eine potentiell reversible Leukenzephalopathie in T2- bzw. FLAIR-Sequenzen sowie oft multiple Mikroblutungen in Gradientenecho-Sequenzen (Oh et al., 2004). Das Ausmaß der Leukenzephalopathie korreliert hierbei mit der Schwere der klinischen Symptomatik. Die neuropathologische Untersuchung dieser Patienten zeigt zusätzlich zu den Amyloidablagerungen vaskulitische Gefäßveränderungen (Eng et al., 2004), (Kinnecom et al., 2007).

1.1.6. Diagnostik

Die CAA kann bislang nur histologisch sicher diagnostiziert werden. Eine ICB kann nur dann definitiv als CAA-assoziiert gewertet werden, wenn eine vollständige autopsische Aufarbeitung des Gehirns vorliegt, d. h. diese Diagnose kann nur postmortem gestellt werden („definite“ CAA-related hemorrhage). In der klinischen Praxis sollte jedoch bei allen Patienten über 55 Jahren, die sich mit einer oder mehreren lobären Blutungen vorstellen, immer an eine CAA gedacht werden (Greenberg et al., 1998). Folgende Kriterien zur „definitiven“, „wahrscheinlichen“ und „möglichen“ Diagnose einer CAA wurden vorgeschlagen (Knudsen et al., 2001) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Boston-Kriterien zur Diagnose CAA-verursachter Blutungen^a

Boston-Kriterien

1. Definitive CAA

Die vollständige postmortale Untersuchung zeigt:

- eine lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung
- eine schwere CAA mit Vaskulopathie
- Kein Nachweis anderer Blutungsursachen

2. Wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie

Klinische Daten und pathologisches Gewebe (gewonnen aus einer Hämatom-Ausräumung oder einer kortikalen Biopsie) zeigen:

- eine lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung
- Nachweis von CAA in der entnommenen Probe
- Kein Nachweis anderer Blutungsursachen

3. Wahrscheinliche CAA

Klinische Daten und MRT oder CT zeigen:

- Multiple Blutungen, die auf lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Regionen begrenzt sind (Kleinhirnblutungen sind erlaubt)
- Alter ≥ 55 Jahre
- Kein Nachweis anderer Blutungsursachen

4. Mögliche CAA

Klinische Daten und MRT oder CT zeigen:

- eine einzelne lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung
 - Alter ≥ 55 Jahre
 - Kein Nachweis anderer Blutungsursachen
-

a) modifiziert nach Knudsen et al. (Knudsen et al., 2001)

1.2. Bildgebende Befunde bei der CAA

1.2.1. MRT und T2*-gewichtete Gradientenecho-Sequenz

Die T2*-gewichtete (T2*w) Gradientenecho-MRT-Sequenz erlaubt den sehr sensitiven Nachweis von Blutungsresiduen durch die Visualisierung von Hämosiderinablagerungen. Hämosiderin ist ein Blutabbauprodukt, das in Makrophagen gespeichert wird (Fazekas et al., 1999). Hämosiderinablagerungen sind paramagnetisch und verursachen deshalb in ihrer Umgebung eine lokale Inhomogenität des magnetischen Feldes, die zu einem schnellen Abfall des lokalen MRT-Signals führt. Diese Eigenschaft wird als magnetische Suszeptibilität bezeichnet. T2*-w Gradientenecho-Sequenzen sind besonders sensitiv für diese sog. Suszeptibilitätsartefakte und daher hervorragend geeignet auch geringe Hämosiderinablagerungen als stark hypointense Läsionen nachzuweisen (Greenberg et al., 2009).

Intrazerebrale Makroblutungen

Wie oben dargelegt kann die CAA zu sog. Lappenblutungen (= *lobären* ICBs) führen. Als *lobär* wird eine Blutung bezeichnet, die in der Hirnrinde oder im subkortikalen Marklager, d. h. oberflächennah lokalisiert ist (**siehe Abbildung 2**).

Die tiefe graue Substanz (Stammganglien, Thalamus) und der Hirnstamm sind typischerweise bei der CAA ausgespart, stellen jedoch die bevorzugten Lokalisationen einer hypertensiv bedingten Blutung dar (Rosand et al., 2000a). CAA-bedingte Blutungen dehnen sich häufig sekundär in den Subarachnoidalraum aus, während sie eher selten in das Ventrikelsystem einbrechen (Massaro et al., 1991). CAA-verursachte Blutungen scheinen gehäuft in Temporal- und Okzipitallappen und seltener im frontalen und parietalen Lappen aufzutreten (Rosand et al., 2005). Rezidivblutungen treten bevorzugt in der gleichen Region wie die vorangegangene Blutung auf (Rosand et al., 2005). Das Kleinhirn kann ebenfalls von CAA-assoziierten ICBs betroffen sein (Cuny et al., 1996), (Itoh et al., 1993)

Mikroblutungen

Klinisch häufige asymptomatische Mikroblutungen (MB) werden in den T2*w-Aufnahmen definiert als fokale runde Signalauslöschungen mit einem Durchmesser je nach Autor bis zu 5 oder 10 mm (Koennecke, 2006), (Viswanathan et al., 2006), (**siehe Abbildung 2**). Dies wird als „Blooming“-Effekt bezeichnet.

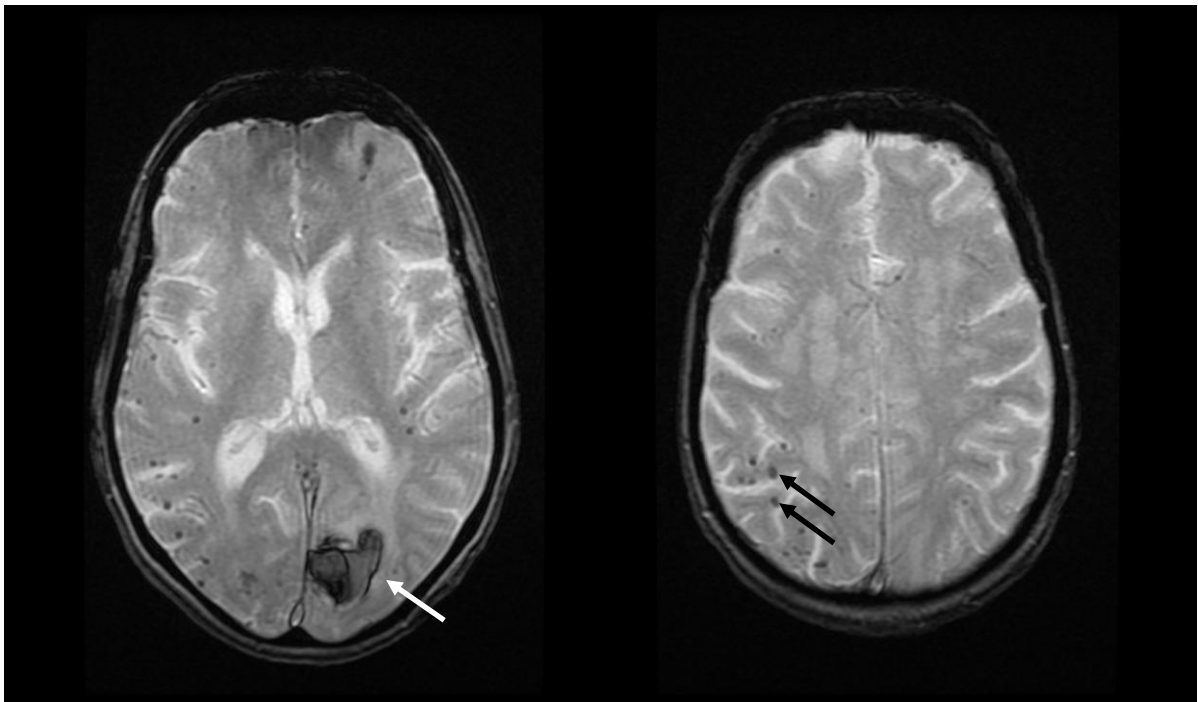


Abbildung 2: Patientin mit mehreren MBs und einer ICB.

Das Bild zeigt eine 75-jährige Patientin mit mehreren Mikroblutungen vor allem rechts okzipital (schwarze Pfeile) sowie einer Makroblutung links okzipital (weißer Pfeil).

Die MB's müssen im Hirnparenchym liegen und in T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen einen kleineren Durchmesser zeigen oder nicht sichtbar sein.

MBs können von anderen Ursachen, die zu einem Signalverlust in T2*w-Aufnahmen führen, wie folgt abgegrenzt werden: 1. Intravasale Flussartefakte zeigen nicht den „Blooming“-Effekt in den T2*w-Aufnahmen und haben ein röhrenförmiges Erscheinungsbild; 2. Kavernome weisen in T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen neben sehr hypointensen Arealen auch Anteile mit hoher Signalintensität auf. Vor allem größere Kavernome erscheinen deshalb blumenkohlartig; 3. Häufig vorkommende Kalzifikationen im Globus pallidus stellen sich als bilateral symmetrische hypointense Bereiche innerhalb des ventralen Anteils des Globus pallidus dar; 4. Eisen- oder Kalkablagerungen in den Basalganglien zeigen sich als beidseitige diffuse oder fokale Bereiche mit Signalverlust innerhalb der Basalganglien (van Rooden et al., 2009), (Greenberg et al., 2009).

Während MBs bei der hypertensiven Mikroangiopathie v. a. in Stammganglien, Thalami und Hirnstamm auftreten, liegen sie bei der CAA typischerweise analog der

Lokalisation der ICBs oberflächlich an der Mark-Rindengrenze, d.h. kortikal-subkortikal (Greenberg et al., 2009), (Schrag et al., 2010).

Superfizielle Siderose

Eine superfizielle Siderose (SS) ist definiert als lineare Hämosiderinablagerungen im Subarachnoidalraum bzw. in den oberflächlichen Kortexschichten. Sie ist ebenfalls am besten in T2*w - Sequenzen nachweisbar und stellt sich dort als lineare, „gyriforme“ Signalauslöschungen dar (Linn et al., 2008) (**siehe Abbildung 3**).

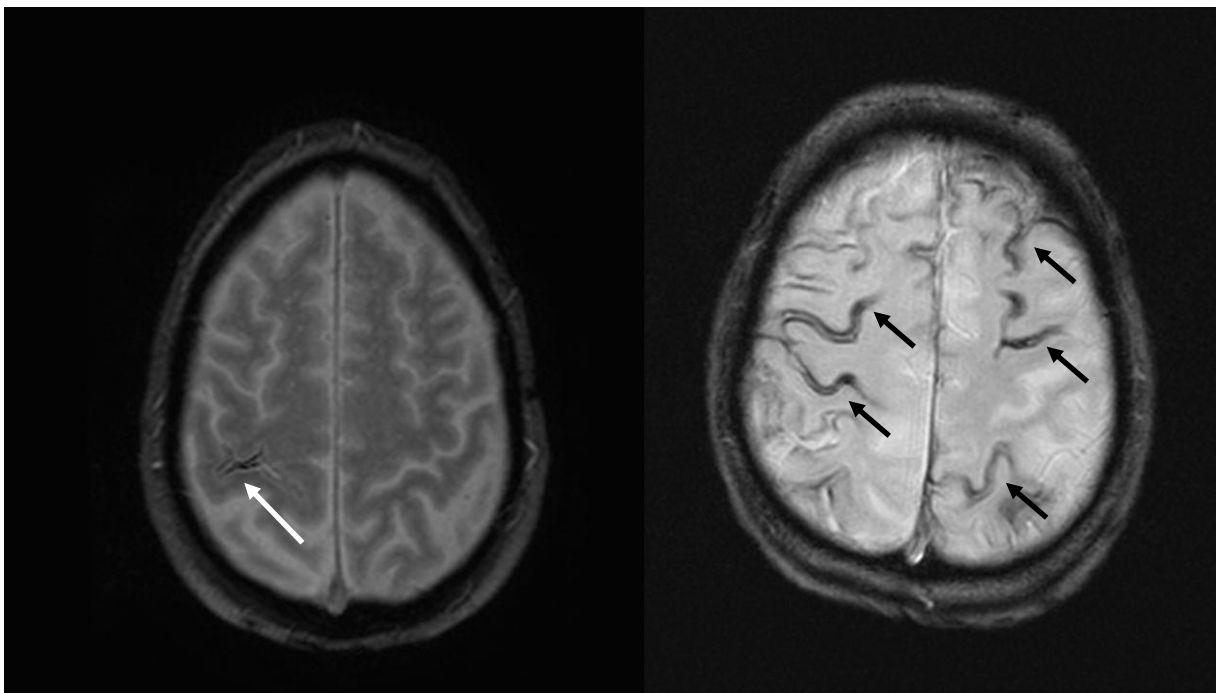


Abbildung 3: Patienten mit fokaler und disseminierter SS.

Bild links: 85-jähriger Patient mit einer fokalen SS im rechten Parietallappen (weißer Pfeil).

Bild rechts: 71-jähriger Patient mit einer disseminierten SS, die mehr als 4 Sulci betrifft (schwarze Pfeile).

Eine SS entsteht als Residuum (rezidivierender) Subarachnoidalblutungen unterschiedlicher Ätiologie (Koeppen et al., 2008).

In einzelnen Fallberichten wurde bereits 2008 eine SS bei CAA-Patienten nachgewiesen und die Hypothese aufgestellt, dass die SS ein typischer MRT-Befund bei dieser Erkrankung sein könnte (Linn et al., 2008), (Feldman et al., 2008). Größere Studien hierzu existierten jedoch bislang nicht.

1.3. Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Gemäß den Boston-Kriterien (siehe Einleitung, Punkt 1.1.6.) benötigt man zur Diagnosestellung einer „definitiven CAA“ und einer „wahrscheinlichen CAA mit unterstützender Pathologie“ immer noch den histopathologischen Nachweis von vaskulärem Amyloid mittels Autopsie, Hämatom-Ausräumung oder zerebraler Biopsie, da die Sensitivität der nicht-invasiven Methoden mit 44 % limitiert ist (Knudsen et al., 2001), (Charidimou et al., 2011).

Das Hauptziel dieser Arbeit war es deshalb, systematisch zu untersuchen, ob sich die SS als neuer MR-Biomarker der CAA eignet.

Hierzu wurden im Einzelnen folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der SS in verschiedenen Patientenkollektiven?
2. Welche Sensitivität und Spezifität hat die SS für das Vorliegen einer sporadischen CAA?
3. Führt der Einschluss der SS als Kriterium zu einer Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Boston-Kriterien?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurden die MRT-Untersuchungen folgender Patientengruppen herangezogen:

- Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA
- Ein Vergleichskollektiv von Patienten mit einer ICB anderer Genese
- Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ
- Ein Kollektiv von älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektive

2.1.1. Patienten mit histologisch gesicherter, sporadischer CAA

Zur Identifikation von Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA wurden die elektronischen Datenbanken der neuropathologischen Institute des Klinikums der Universität München, des Stroke Research Centers des Massachusetts General Hospitals in Boston und des Universitätsklinikums K. U. Leuven im Zeitraum von 1999 – 2008 durchsucht.

Einschlusskriterien für diese Gruppe waren:

- Histologisch gesicherte CAA
- Vorliegen einer MRT-Untersuchung mit einer T2*-w Gradientenecho-Sequenz
- Vorliegen der MRT-Untersuchung in digitaler Form
- Zur Befundung ausreichende Bildqualität der T2*-w-Aufnahmen

2.1.2. Vergleichskollektiv von Patienten mit einer ICB anderer Genese

Patienten mit mindestens einer intrazerebralen Blutung (ICB), bei denen histologisch eine CAA *ausgeschlossen* war, wurden als Kontrollgruppe herangezogen. Diese Patienten wurden ebenfalls über eine elektronische Recherche über die Datenbank des Zentrums für Neuropathologie und Prionenforschung des Klinikums der Universität München identifiziert. Die Datenbanksuche umfasste den Zeitraum 2005 bis 2008 und die Schlüsselwörter „ICH“, „intrakranielle Blutung“, „intrakranielles Hämatom“, „intrazerebrale Blutung“ und „intrazerebrales Hämatom“.

Die Einschlusskriterien für dieses Kollektiv waren:

- Histologische Gewebeaufbereitung nach chirurgischer Hämatom-Ausräumung, Biopsie oder Autopsie erfolgt
- CAA explizit histologisch ausgeschlossen
- Vorliegen eines präoperativen bzw. prämortalen MRT mit T2*-w-Aufnahme
- Nachweis von mindestens einer akuten ICB im MRT

- Vorliegen der MRT-Untersuchung in digitaler Form
- Zur Befundung ausreichende Bildqualität der T2*w – Aufnahmen

2.1.3. Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ

Dieses Patientenkollektiv wurde in Kooperation mit der Abteilung für Radiologie des Klinikums der Universität Leiden als Teilprojekt im Rahmen einer größeren Studie an Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ (HCHWA-D – Mutation) untersucht.

Einschlusskriterien für dieses Kollektiv waren:

- Nachgewiesene HCHWA-D – Mutation
- Vorliegen einer MRT-Untersuchung mit einer T2*w-Sequenz
- Zur Befundung ausreichende Bildqualität der T2*w-Aufnahmen

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit wurden 27 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten waren mittels DNA-Test nachgewiesene Träger der HCHWA-D – Mutation:

- 15 asymptomatische Patienten
- 12 symptomatische Patienten, die bereits einen oder mehrere Schlaganfälle erlitten hatten

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 49,4 Jahre (34 - 63 Jahre). 14 Patienten waren weiblich und 13 männlich.

2.1.4. Kollektiv älterer Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

In Kooperation mit der Abteilung für Neurologie des Klinikums der Universität Leiden wurde ein Kollektiv älterer Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Dieses Studienkollektiv umfasste die Teilnehmer der MRT-Substudie der sog. PROSPER-Studie (PROSPER = Prospective study of pravastatin in the elderly at risk).

Bei der PROSPER-Studie handelt es sich um eine in Schottland, Irland und Holland durchgeführte, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, mit der geprüft werden sollte, ob eine Behandlung mit Pravastatin das Risiko eines (neuen) vaskulären Ereignisses in einer Kohorte von Patienten mit vorbestehender

vaskulärer Erkrankung oder einem signifikant erhöhtem vaskulären Risiko vermindert. Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen 1997 und 1999 5804 Patienten aus den drei teilnehmenden Ländern im Alter zwischen 70 – 82 Jahren in die PROSPER-Studie eingeschlossen (Shepherd et al., 1999).

Einschlusskriterien waren:

- ein Gesamtcholesterinwert zwischen 4.0 und 9.0 mmol/l und
- Zustand nach
 - einem Schlaganfall
 - einer transitorisch ischämischen Attacke
 - einem Herzinfarkt
 - einer arteriellen Operation oder einer Amputation aufgrund einer Gefäßerkrankung
- oder mindestens einer der folgenden Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen:
 - Rauchen
 - Bluthochdruck
 - Medikamenteneinnahme
 - bekannter Diabetes mellitus, Blutzucker > 7 mmol/l.

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit einem vaskulären Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn
- Patienten mit einer schlechten kognitiven Funktion (Mini-Mental-Test < 24) oder
- Alkohol- und Drogenmissbrauch (Shepherd et al., 1999).

Bei den holländischen Teilnehmern der PROSPER-Studie wurde eine MRT-Substudie durchgeführt. Von den 1100 geeigneten holländischen Teilnehmern stimmten 646 einer Teilnahme an der MRT-Substudie zu.

Aufgrund folgender Gründe konnten von diesen 646 Patienten 92 nicht in die MRT-Substudie aufgenommen werden:

- 7 Patienten waren klaustrophobisch
- bei 2 Patienten existierten keine MRT-Aufnahmen aufgrund technischer Probleme
- 40 Patienten verstarben vor Durchführung der MRT-Aufnahmen
- bei 3 Patienten bestand eine Kontraindikation für MRT-Aufnahmen
- 6 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück
- 34 Patienten verweigerten die zweiten MRT-Aufnahmen.

Dies resultierte in einem Kollektiv von 554 Studienteilnehmern (313 Männer, Durchschnittsalter 74.5 ± 3.1 Jahre und 241 Frauen, Durchschnittsalter 75.6 ± 3.2 Jahre), die in die MRT-Substudie aufgenommen werden konnten (van den Heuvel et al., 2004). Die demographischen und klinischen Daten dieser Patienten sind nachfolgend zusammengefasst (**siehe Tabelle 3**).

Tabelle 3: Demographische Charakteristika der Patienten der PROSPER-MRT-Substudie^a

	Männer (n = 313)	Frauen (n = 241)
Kontinuierliche Variablen		
Alter in Jahren	74.5 ± 3.1	75.6 ± 3.2
Systolischer Blutdruck in mmHg	158.4 ± 22.6	156.7 ± 20.4
Diastolischer Blutdruck in mmHg	85.8 ± 10.8	85.9 ± 11.4
Gesamtcholesterin in mmol/l	5.5 ± 0.8	6.1 ± 0.9
LDL-Cholesterin in mmol/l	3.8 ± 0.7	4.1 ± 0.8
HDL-Cholesterin in mmol/l	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3
Triglyzeride in mmol/l	1.4 ± 0.7	1.6 ± 0.6
Kategorische Variablen	n (%)	n (%)
Derzeitiger Raucher	84 (26.8)	31 (12.7)
Diabetes	54 (17.3)	37 (15.4)
Bluthochdruck	164 (52.4)	186 (77.2)
Herzinfarkt in der Vorgeschichte	52 (16.6)	15 (6.2)
Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte	153 (48.9)	88 (36.5)
Schlaganfall in der Vorgeschichte	49 (15.7)	41 (17.0)

a) modifiziert nach van Heuvel et al. (van den Heuvel et al., 2004)

Die Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit bezog sich auf die Subgruppe dieser Patienten bei denen (1) mindestens eine MRT-Untersuchung mit einer T2*w-

Gradienten-Echo-Sequenz verfügbar war und (2) deren Qualität zur Beurteilung ausreichend war.

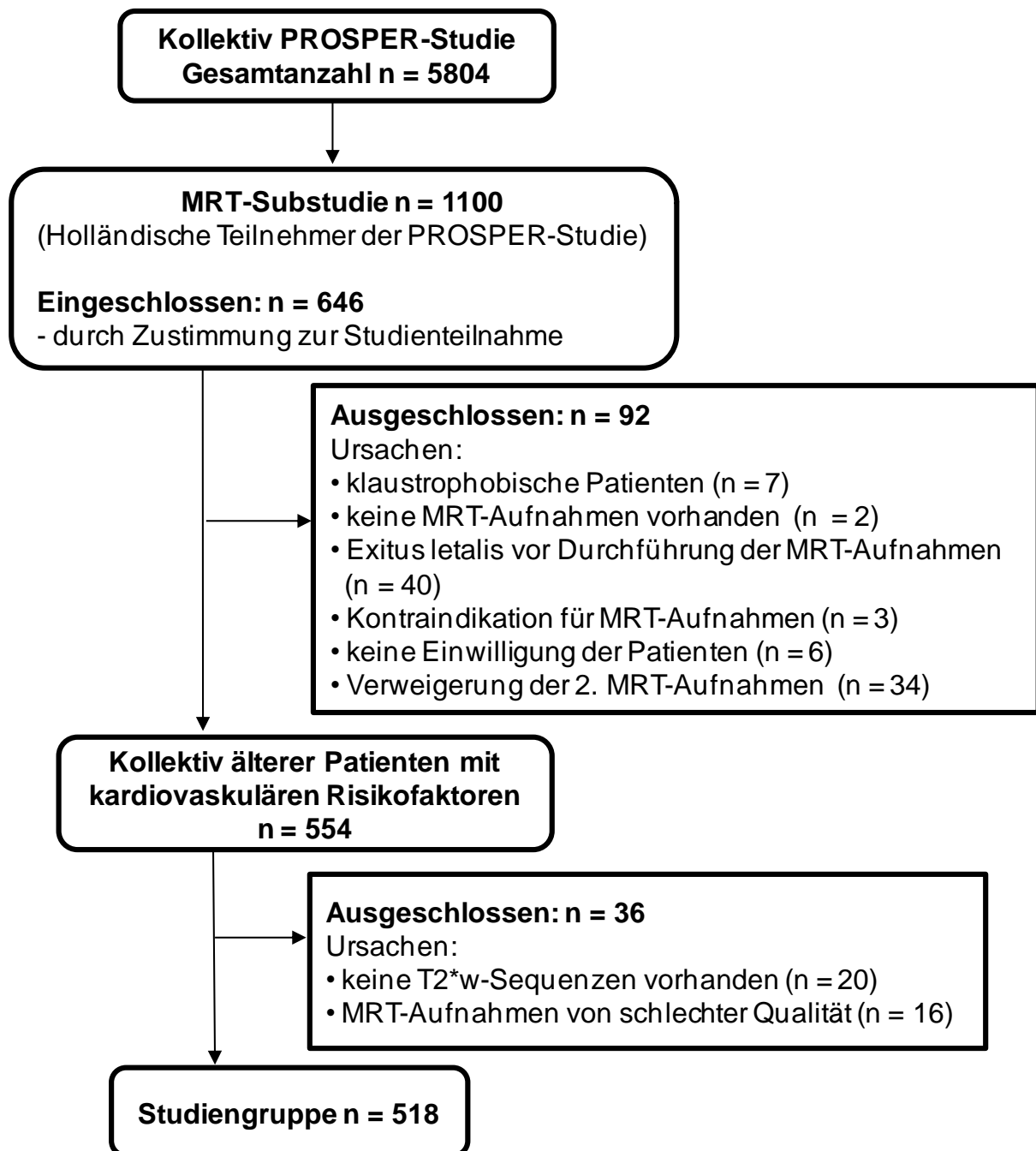


Abbildung 4: Flussdiagramm des Einschlusses der älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Ausgeschlossen werden mussten für unsere Analyse 36 der 554 Patienten der MRT-Substudie, da

- bei 20 Patienten keine T2*w-Sequenzen vorhanden waren
- bei 16 Patienten die MRT-Aufnahmen von schlechter Qualität waren

Insgesamt erfüllten 518 Patienten unsere Einschlusskriterien und wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen (**siehe Abbildung 4**).

2.2. MRT-Untersuchungen

Alle MRT-Untersuchungen wurden an 1.5 Tesla MR-Tomographen der beteiligten Kliniken (Universitätsklinikum München, Massachusetts General Hospital, Universitätsklinikum K. U. Leuven, Universitätsklinikum Leiden) durchgeführt (Magnetom Symphony oder Vision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland; Intera 1.5T, Philips Healthcare, Andover, USA; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands oder Signa HDxt 1.5T, GE Healthcare, Milwaukee, USA).

Bei allen Patienten lag jeweils mindestens eine T2*w-Sequenz vor.

Die MRT-Untersuchungen der Patienten mit sporadischer CAA und die der Kontrollpatienten mit einer ICB anderer Genese wurden in München, Leuven und Boston durchgeführt. Die T2*w-Sequenzen hatten dabei folgende Parameter: Schichtdicke = 5 mm, Matrixgröße = 256 x 256, Repetitionszeit (TR) zwischen 500 – 1000 ms, Echozeit (TE) zwischen 13,8 – 25 ms. Zudem waren in allen Fällen FLAIR-Aufnahmen und/oder T2- und Protonendichte-gewichtete Doppelechosequenzen verfügbar. Bei einigen der Kontrollpatienten lagen zusätzlich TOF-MR-Angiographien sowie T1-gewichtete Aufnahmen vor und nach der intravenösen Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel vor.

Bei den Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ, die in Leiden untersucht wurden, hatte die T2*w-Sequenz folgende Sequenzparameter: Schichtdicke = 6 mm, 22 Schichten, Matrixgröße = 256 x 176, TR = 2593 ms, TE = 48 ms, Flipwinkel = 60°. Zusätzlich lagen bei diesem Patienten folgende Sequenzen vor: T2- und Protonendichte-gewichtete Doppelechosequenzen, FLAIR-Sequenzen und Einzelschicht-Phasenkontrast-MR-Angiographien.

Die T2*w-Sequenzen der Patienten aus dem PROSPER-Kollektiv, die ebenfalls in Leiden durchgeführt wurden, hatten folgende Parameter: Schichtdicke = 6 mm, Matrixgröße = 188 x 256, TR zwischen 2593 – 3070 ms, TE zwischen 45 – 48 ms,

Flipwinkel = 60°. Zusätzlich lagen bei diesen Patienten T2- und Protonendichtegewichtete Doppelsequenzen vor.

2.3. Auswertung der MRT-Datensätze

Zur Auswertung der MRT-Datensätze wurden standardisierte Auswertebögen zur Erfassung intrakranieller Blutungsmanifestationen bzw. -residuen erarbeitet. Anhand dieser Bögen wurden alle MRT-Datensätze in zufälliger Reihenfolge ausgewertet. Die 518 Datensätze des PROSPER-Kollektivs wurden zunächst von der Verfasserin dieser Arbeit ausgewertet. Suspekte Befunde in der T2*-Wichtung wurden dann noch einmal gemeinsam mit zwei erfahrenen Neuroradiologen im Konsensusverfahren begutachtet. Die MRT-Datensätze der HCHWA-D-Patienten, der CAA-Patienten und des Vergleichskollektivs wurden gemeinsam mit den beiden Neuroradiologen im Konsensusverfahren analysiert. Alle Auswerter hatten zum Zeitpunkt der Auswertung keine klinischen oder demographischen Informationen zu den Patienten. Sie analysierten die Datensätze der 4 Studienkollektive gemeinsam im Konsensusverfahren jeweils in zwei Schritten:

1. Schritt der Auswertung:

Zuerst wurden die T2*-w-Aufnahmen systematisch auf das Vorliegen intrakranieller Blutungsresiduen hin untersucht. Im Einzelnen wurde dabei das Vorliegen folgender Befunde beurteilt:

- Nachweis intrazerebraler Makroblutungen. Als Makroblutung wurden dabei Blutungsresiduen mit einem Durchmesser größer als 5 mm gewertet. Beurteilt wurden jeweils die genaue Anzahl und die anatomische Lage (Frontal-, Parietal-, Temporal- und/oder Okzipitallappen, Basalganglien/Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) der ICBs.
- Nachweis zerebraler Mikroblutungen (Definition siehe Einleitung unter Punkt 1.2.1)
Analysiert wurden jeweils die Anzahl (keine MB, zwischen 1 und 10 MB, zwischen 11 und 50 MB, mehr als 50 MB) und die Lokalisation (subkortikal, periventrikulär, Basalganglien/Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) der MBs.
- Vorliegen einer superfiziellen Siderose (Definition siehe Einleitung unter Punkt 1.2.1)

Beurteilt wurden jeweils die anatomische Lage (Frontal-, Parietal-, Temporal- oder Okzipitallappen, Basalganglien/Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) und die Ausdehnung (fokal vs. disseminiert) der SS. Eine SS wurde als „fokal“ klassifiziert, wenn sie auf drei oder weniger kortikale Furchen und Gyri begrenzt war bzw. als „disseminiert“ bezeichnet, wenn sie mindestens vier Sulci und Gyri involvierte.

2. Schritt der Auswertung:

Lag bei einem Patienten eine SS vor, wurden zusätzlich die PDw- und/oder FLAIR-Aufnahmen auf das Vorliegen einer *akuten* Subarachnoidalblutung (SAB) hin analysiert. In diesen Sequenzen stellt sich eine akute SAB als hyperintenses Signal in den kortikalen Sulci und den Zisternen dar.

Notiert wurde auch hier jeweils die genaue anatomische Lokalisation der SABs (Frontal-, Parietal-, Temporal- oder Okzipitallappen).

2.3.1. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe von MS Excel (Microsoft, Redmond, USA).

1. Prävalenz intrakranieller Blutungsresiduen:

Zunächst wurde die Prävalenz einer SS in allen vier Patientenkollektiven bestimmt. Im Patientenkollektiv der PROSPER-MRT-Substudie wurde zusätzlich die Prävalenz von ICBs ermittelt. Im Patientenkollektiv mit histologisch nachgewiesener sporadischer CAA sowie dem Vergleichskollektiv von Patienten mit nicht-CAA-assoziierten ICBs wurden neben der Prävalenz der SS und der ICBs auch die Prävalenz der MBs und der akuten Subarachnoidalblutungen (SAB) bestimmt. Die Prävalenz wurde als Quotient aus der Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Blutungsmanifestation und der Gesamtzahl der Patienten des jeweiligen Studienkollektivs berechnet. Zusätzlich wurde die Häufigkeit der Befunde auch in absoluten Zahlen (n) erfasst.

2. Einfluss der SS auf die Sensitivität und Spezifität der Boston-Kriterien:

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Aufnahme der SS als zusätzliches Kriterium in die Boston-Diagnosekriterien der CAA-assoziierten ICBs (siehe

Einleitung, Punkt 1.1.6.) die Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien ändert. Für diese Analyse wurden das Patientenkollektiv mit histologisch nachgewiesener sporadischer CAA und das Vergleichskollektiv mit nicht-CAA-assoziierten ICBs herangezogen. Es wurden „modifizierte Boston-Kriterien“ entwickelt (siehe Ergebnisse, Punkt 3.1.7.), mit dem Ziel, deren Wertigkeit mit der der „klassischen“ Boston-Kriterien (Knudsen et al., 2001) zu vergleichen.

Sowohl die Patienten mit einer histologisch gesicherten, sporadischen CAA als auch die Patienten des Vergleichskollektivs mit nicht-CAA-assoziierten ICBs wurden dann jeweils sowohl gemäß den „klassischen“ Boston-Kriterien als auch gemäß dieser „modifizierten“ Boston-Kriterien als „mögliche CAA“, „wahrscheinliche CAA“ oder „keine CAA“ klassifiziert. MBs wurden dabei als „Blutungen“ im Sinne der klassischen Boston-Kriterien gewertet, da dadurch deren Sensitivität erhöht wird, ohne die Spezifität zu mindern (van Rooden et al., 2009). Zur Klassifikation der Patienten wurden jeweils alle verfügbaren MRT-Aufnahmen sowie die demographischen und klinischen Patienteninformationen mit Ausnahme der histologischen Information herangezogen. Das heißt, auch die Patienten, bei denen histologisch eine CAA ausgeschlossen war (Kontrollgruppe) wurden klassifiziert, um auch eine Aussage zur Spezifität der Kriterien treffen zu können.

Es wurde beurteilt, in wie vielen Fällen die Modifikation der Kriterien die Klassifikation des jeweiligen Patienten beeinflusste. Die Sensitivität und Spezifität der „klassischen“ und der „modifizierten“ Boston-Kriterien für das Vorliegen einer CAA-assoziierten Blutung wurde berechnet und verglichen. Zur Bestimmung der Sensitivität wurde dazu der Quotient aus der Anzahl der gemäß der jeweiligen Kriterien als CAA-positiv kategorisierten Patienten und der Anzahl der Patienten mit histologisch gesicherter CAA berechnet (= „richtig positive Fälle“). Zur Ermittlung der Spezifität der Kriterien wurde jeweils der Quotient aus der Anzahl der jeweils als „Nicht-CAA“ klassifizierten Fälle und der Anzahl der Patienten mit histologisch ausgeschlossener CAA berechnet (= „richtig negative Fälle“).

3. Ergebnisse

Die unter Punkt 3.1 dargestellten Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in einer Fachzeitschrift publiziert (Linn et al., 2010). Teile der unter 3.2. aufgeführten Ergebnisse flossen ebenfalls in eine Publikation ein (van Rooden et al., 2009).

3.1. Prävalenz der Siderose bei Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten mit ICBs anderer Ursache

3.1.1. CAA-Patientenkollektiv

Mittels elektronischer Datenbankrecherche an den drei beteiligten Kliniken wurden insgesamt 153 Patienten mit histologisch nachgewiesener, sporadischer CAA identifiziert. Bei 113 Patienten war kein MRT mit einer T2*w-Aufnahme vorhanden und bei 2 Patienten war die MRT-Aufnahme von schlechter Qualität. 38 Patienten (16 Männer, 22 Frauen; Durchschnittsalter $70 \pm 6,4$ Jahre) erfüllten alle Einschlusskriterien und wurden daher als *CAA-Patientenkollektiv* verwendet. Die neuropathologische Diagnose basierte bei 11 Fällen auf einer Autopsie, bei 9 Fällen auf einer Hämatom-Ausräumung mit histopathologischer Aufarbeitung und bei 18 Fällen auf einer zerebralen Biopsie (**siehe Abbildung. 5**).

Klinisch präsentierten sich die CAA-Patienten am häufigsten mit Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen, Verwirrtheit und/oder kognitiver Beeinträchtigung (**siehe Tabelle 4**).

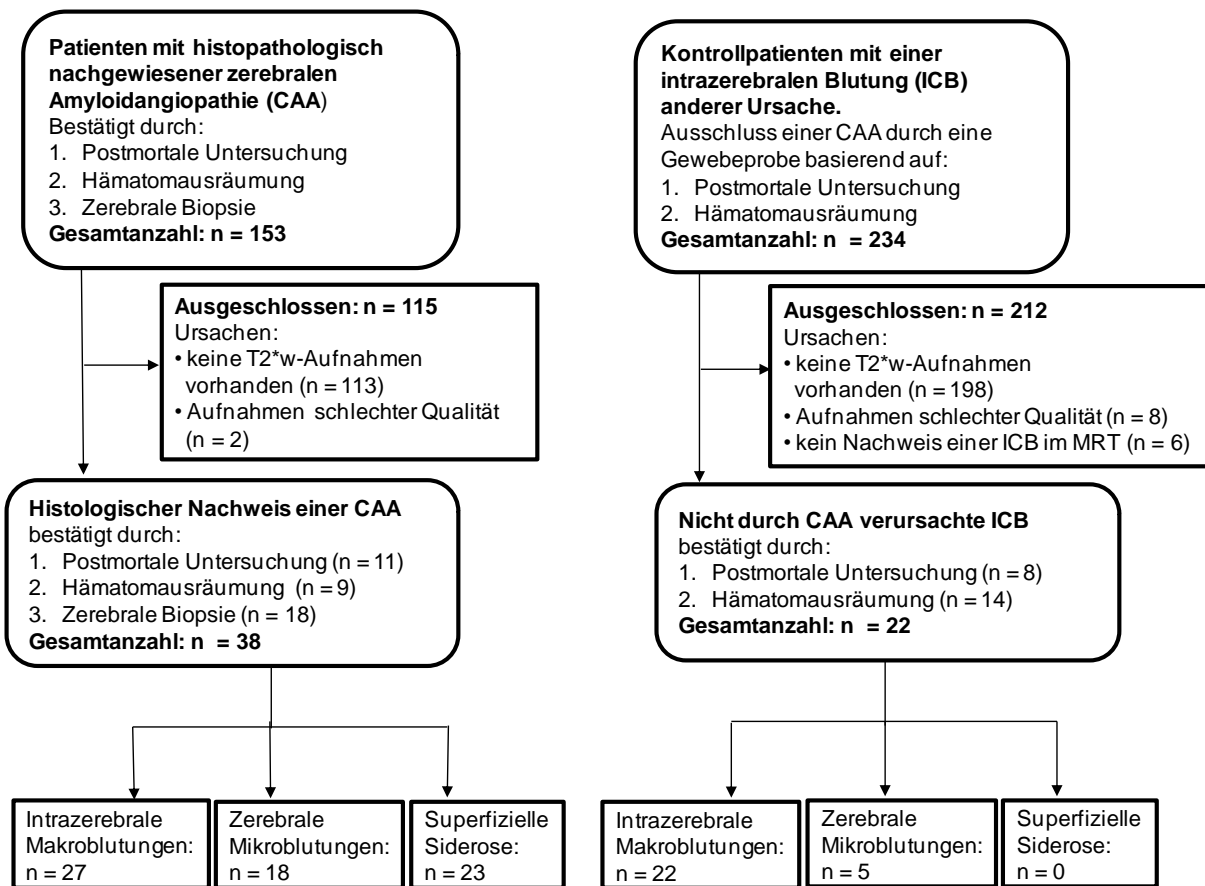


Abbildung 5: Flussdiagramm des Einschlusses der Patienten mit histologisch gesicherter, sporadischer CAA und der Kontrollgruppe

3.1.2. Kontrollkollektiv mit ICBs anderer Ursache

22 Patienten (12 Männer, 10 Frauen; Durchschnittsalter 54 ± 18 Jahre) mit ICB aufgrund einer anderen Ursache, bei denen eine CAA definitiv histologisch ausgeschlossen war, erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie als *Kontrollkollektiv* eingeschlossen. Die histologisch nachgewiesenen Blutungsursachen waren: Cavernome, eingeblutete Gliome, eingeblutete Metastasen, eine Koagulopathie oder ein arterieller Hypertonus. Die neuropathologische Diagnose der Kontrollfälle basierte in 8 Fällen auf einer Autopsie und in 14 Fällen auf einer Hämatom-Ausräumung mit histopathologischer Aufarbeitung (**siehe Abbildung 5**).

Die Patientengruppe präsentierte sich klinisch in den meisten Fällen mit einer Hemiparese und/oder einer Aphasie (**siehe Tabelle 4**).

Tabelle 4: Klinische Symptome der CAA-Patienten und der Patienten der Kontrollgruppe mit ICBs anderer Ursache.

Klinische Symptome ^a	CAA-Fälle (n=38) ^b	Kontroll-Fälle (n=22)
Kopfschmerzen	10 Patienten	8 Patienten
Epileptische Anfälle	9 Patienten	8 Patienten
Verwirrtheit oder kognitive Beeinträchtigung	9 Patienten	7 Patienten
Aphasie	8 Patienten	9 Patienten
Hemiparese	7 Patienten	10 Patienten
Erbrechen	4 Patienten	6 Patienten
Hemianopsie	4 Patienten	0 Patienten
Bewusstseinsverlust	3 Patienten	3 Patienten
Ataxie	2 Patienten	2 Patienten
Hemihypästhesie	0 Patienten	1 Patient

a) mehrere Symptome bei einem Patienten möglich

b) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

3.1.3. Intrazerebrale Makroblutungen

Bei 11 CAA-Patienten (28,9 %) war keine ICB nachweisbar. 27 der 38 CAA-Patienten (71,1 %) hatten mindestens eine, maximal sechs ICBs (**siehe Tabelle 5**). Durchschnittlich waren bei diesen 27 Patienten 1,8 ICBs nachweisbar. Alle Patienten mit einer ICB hatten mindestens eine lobär lokalisierte Blutung, d. h. eine Lappenblutung (**siehe Abbildung 6**). Ein Patient hatte zusätzlich eine cerebelläre

ICB, zwei Patienten hatten zusätzlich eine ICB in den Stammganglien. Bei keinem CAA-Patienten war eine ICB im Hirnstamm nachweisbar.

Alle 22 Patienten der Kontrollgruppe hatten mindestens eine ICB, da dies das wesentliche Einschlusskriterium war. Durchschnittlich hatten die Patienten 1,1 ICBs. Bei 18 Patienten waren die ICBs lobär gelegen, bei drei Patienten lag zusätzlich eine Kleinhirnblutung vor. Zwei Patienten hatten eine Stammganglienblutung, zwei Patienten eine Hirnstammblutung (**siehe Tabelle 5**).

Tabelle 5: Prävalenz intrazerebraler Makroblutungen bei CAA-Patienten und Kontrollpatienten

	CAA-Fälle (n = 38) ^b	Kontroll-Fälle (n = 22)
Intrazerebrale Makroblutung	71,1 % (n = 27)	100,0 % (n = 22)
Anzahl (Wertebereich)	n = 1,8 (1 – 6)	n = 1,1 (1 – 2)
Lokalisation^a		
lobär	90,0 % (n = 27)	72,0 % (n = 18)
Kleinhirn	3,3 % (n = 1)	12,0 % (n = 3)
Basalganglien oder Hirnstamm	6,7 % (n = 2)	16,0 % (n = 4)

a) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich

b) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

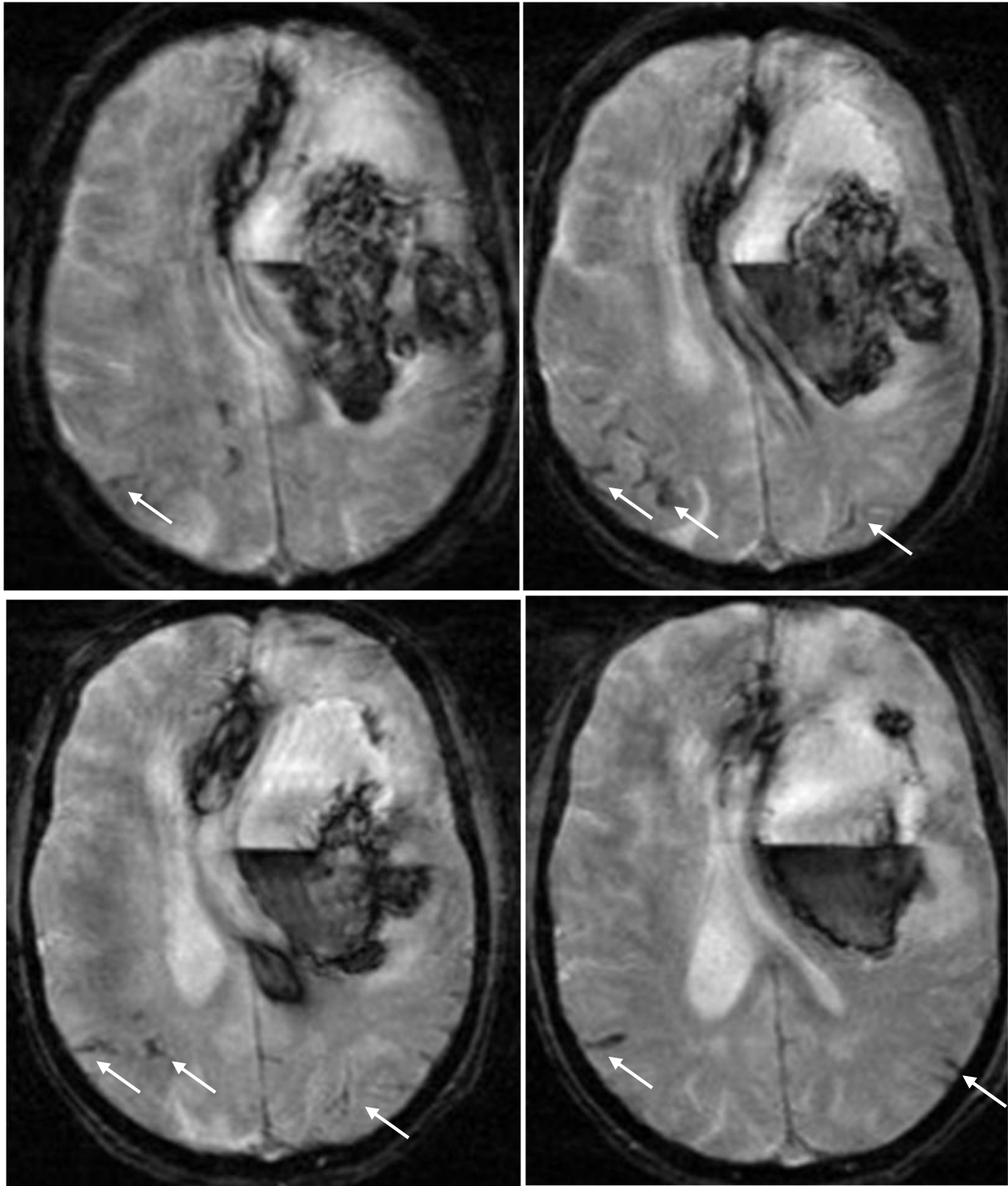


Abbildung 6: Patientin mit einer ICB und einer fokalen SS

Das Bild zeigt eine 67-jährige Patientin der Studiengruppe mit CAA, die eine große linksseitige frontale ICB und eine fokale SS im rechten und linkem parietalen Lappen aufweist (weiße Pfeile)

3.1.4. Mikroblutungen

Die Prävalenz der Mikroblutungen bei den CAA-Patienten betrug 47,4 % (n = 18 von 38 Patienten) (**siehe Tabelle 6**). 9 Patienten hatten zwischen einer und 10 MBs. Bei

4 Patienten lag die Anzahl der MBs zwischen 10 und 50. Bei 5 Patienten waren über 50 MBs nachweisbar. Die MBs lagen bei 16 Patienten kortikal oder subkortikal, bei einem Patienten im Kleinhirn und bei einem Patienten im Hirnstamm (**siehe Abbildung 7**). Kein Patient mit CAA zeigte eine MB in den Basalganglien.

23 % der Patienten der Kontrollgruppe (5 von 22 Patienten) hatten mindestens eine MB. Bei 4 Patienten lag die Anzahl der MBs zwischen 1 und 10. Bei einem Patienten konnten über 50 MBs nachgewiesen werden. Die MBs lagen bei 4 Patienten kortikal oder subkortikal und im Kleinhirn (n = 2 Patienten) und/oder in den Basalganglien oder dem Hirnstamm (n = 3). Bei einem Patienten waren lediglich in den Stammganglien MBs nachweisbar (**siehe Tabelle 6**).

Tabelle 6: Prävalenz der Mikroblutungen bei CAA-Patienten und Kontrollpatienten

	CAA-Fälle (n = 38)^a	Kontrollfälle (n = 22)
Mikroblutungen	47,4 % (n = 18)	22,7 % (n = 5)
Anzahl der MB^b		
0 < n < 10	50 % (n = 9)	80 % (n = 4)
10 < n < 50	22,2 % (n = 4)	0 % (n = 0)
>50	27,8 % (n = 5)	20 % (n = 1)
Lokalisation^c		
kortikal / subkortikal	88,8 % (n = 16)	44,5 % (n = 4)
Kleinhirn	5,6 % (n = 1)	22,2 % (n = 2)
Basalganglien oder Hirnstamm	5,6 % (n = 1)	33,3 % (n = 3)

a) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

b) MB = Mikroblutungen

c) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich

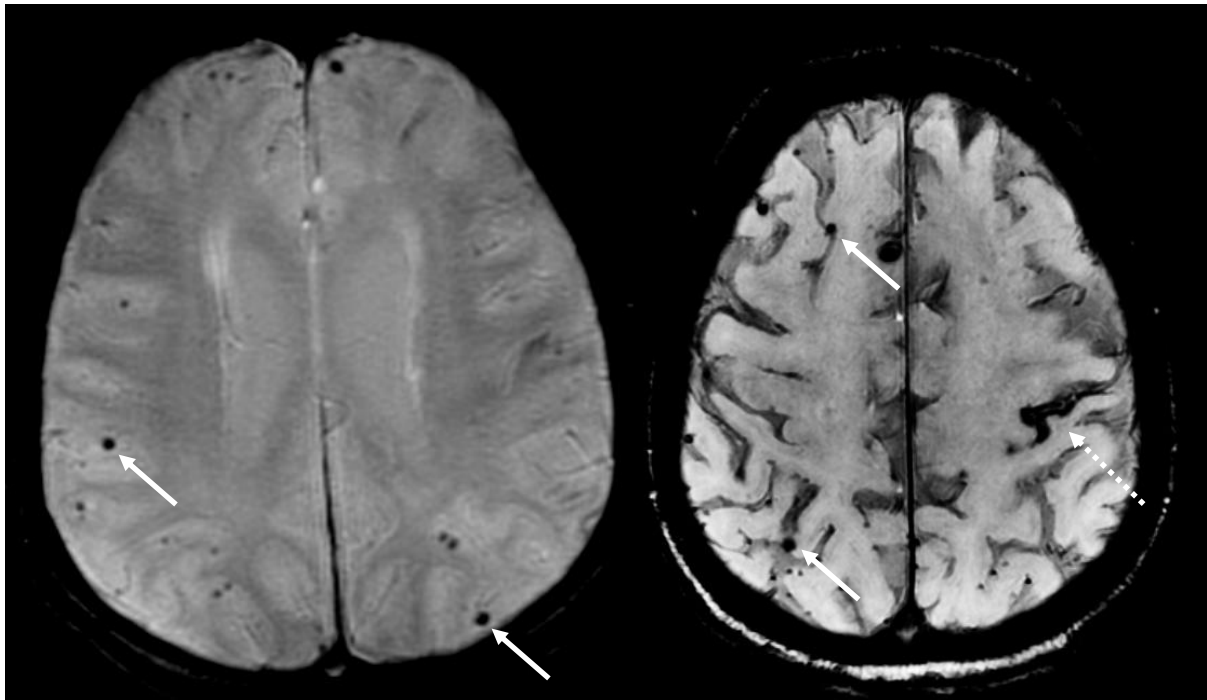


Abbildung 7: Patienten mit mehreren MBs links und rechts

Bild links: 80-jähriger Patient mit histologisch gesicherter CAA und mehreren zerebralen Mikroblutungen in kortikaler und subkortikaler Lokalisation (weiße Pfeile).

Bild rechts: 73-jährige Patientin mit histologisch gesicherter CAA und mehreren zerebralen Mikroblutungen in kortikaler und subkortikaler Lokalisation (weiße Pfeile) und superfizieller Siderose (gestrichelte Pfeile).

3.1.5. Akute Subarachnoidalblutungen

Akute Subarachnoidalblutungen zeigten sich bei 50 % der CAA-Patienten (n = 19 von 38) (**siehe Tabelle 7**). Bei allen betroffenen Patienten lag die SAB dabei rein supratentoriell (**siehe Abbildung 8**).

Bei 15 Patienten war zusätzlich zur akuten SAB auch eine ICB nachweisbar. In diesen Fällen war subarachnoidales Blut sowohl in den der ICBs unmittelbar benachbarten kortikalen Furchen, als auch in größerer Entfernung von den ICBs nachweisbar. 4 CAA-Patienten mit einer akuten SAB hatten keine ICB. Ein Patient hatte lediglich eine SAB ohne begleitende ICB oder MBs.

Tabelle 7: Prävalenz und Lokalisation der akuten SAB bei den Patienten mit histologisch bestätigter CAA

Akute Subarachnoidalblutung	50 % (n = 19)
Lokalisation^a:	
Frontallappen	54,2 % (n = 13)
Parietallappen	29,2 % (n = 7)
Temporallappen	8,3 % (n = 2)
Okzipitallappen	8,3 % (n = 2)

a) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich, n = 24

Bei den Patienten der Kontrollgruppe war in keinem Fall eine SAB nachweisbar (siehe Tabelle 8).

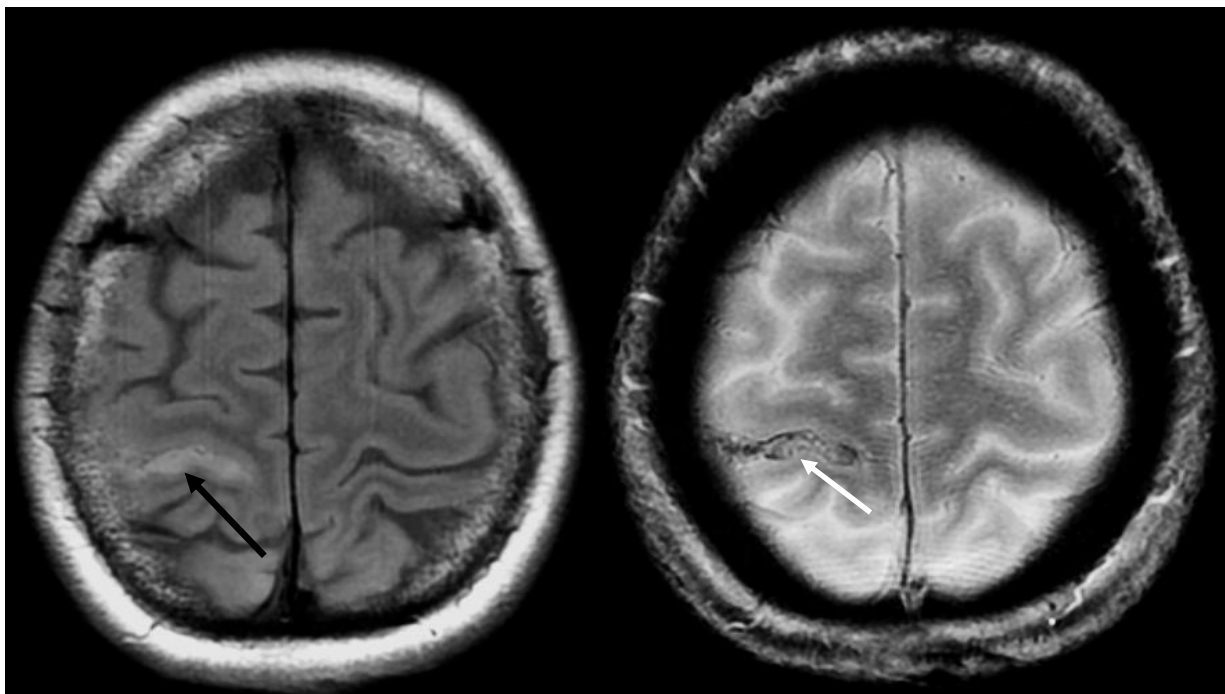


Abbildung 8: Patientin mit einer akuten SAB rechts frontal

Das Bild zeigte eine 73-jährige Patientin mit histologisch gesicherter CAA und einer akuten fokalen Subarachnoidalblutung im rechten Sulcus centralis, die sich in FLAIR-Sequenz hyperintens (Bild links, schwarzer Pfeil) und in der T2*-Sequenz hypointens darstellt (Bild rechts, weißer Pfeil)

Tabelle 8: Prävalenz akuter Subarachnoidalblutungen (SABs) bei den CAA-Patienten und den Kontrollpatienten

	CAA-Fälle (n = 38) ^b	Kontrollfälle (n = 22)
Akute Subarachnoidalblutung	50 % (n = 19)	0 % (n = 0)
zusätzlich ICB ^a	78,9 % (n = 15)	0 % (n = 0)
SAB ^c in Entfernung zur ICB	36,6 % (n = 6)	0 % (n = 0)
ohne ICB	21,1 % (n = 4)	0 % (n = 0)
ohne ICB und Mikroblutung	5,3 % (n = 1)	0 % (n = 0)

a) ICB = intrazerebrale Makroblutung

b) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

c) SAB = Subarachnoidalblutung

3.1.6. Superfizielle Siderose

Eine SS wurde bei den CAA-Patienten mit einer Prävalenz von 60,5 % (23 von 38 Patienten) nachgewiesen. Bei 13 Patienten (56 %) lag eine fokale SS vor, 10 Patienten (44 %) hatten eine disseminierte Siderose (**siehe Abbildung 9**). 17 Patienten hatten zusätzlich zur Siderose ICBs. Bei 13 der 17 Fälle wurde die SS nicht nur benachbart zu den ICBs nachgewiesen, sondern betraf auch Furchen und Gyri in anderen Lappen, also in deutlicher Entfernung von den ICBs. Nur bei einem Patienten betraf die SS zusätzlich zu den supratentoriellen Hirnarealen auch das infratentorielle Kompartiment. 21 der Patienten mit einer SS hatten zusätzliche MBs. Bei zwei Patienten war die SS der einzige pathologische Befund in den T2*w - Bildern (**siehe Tabelle 9**).

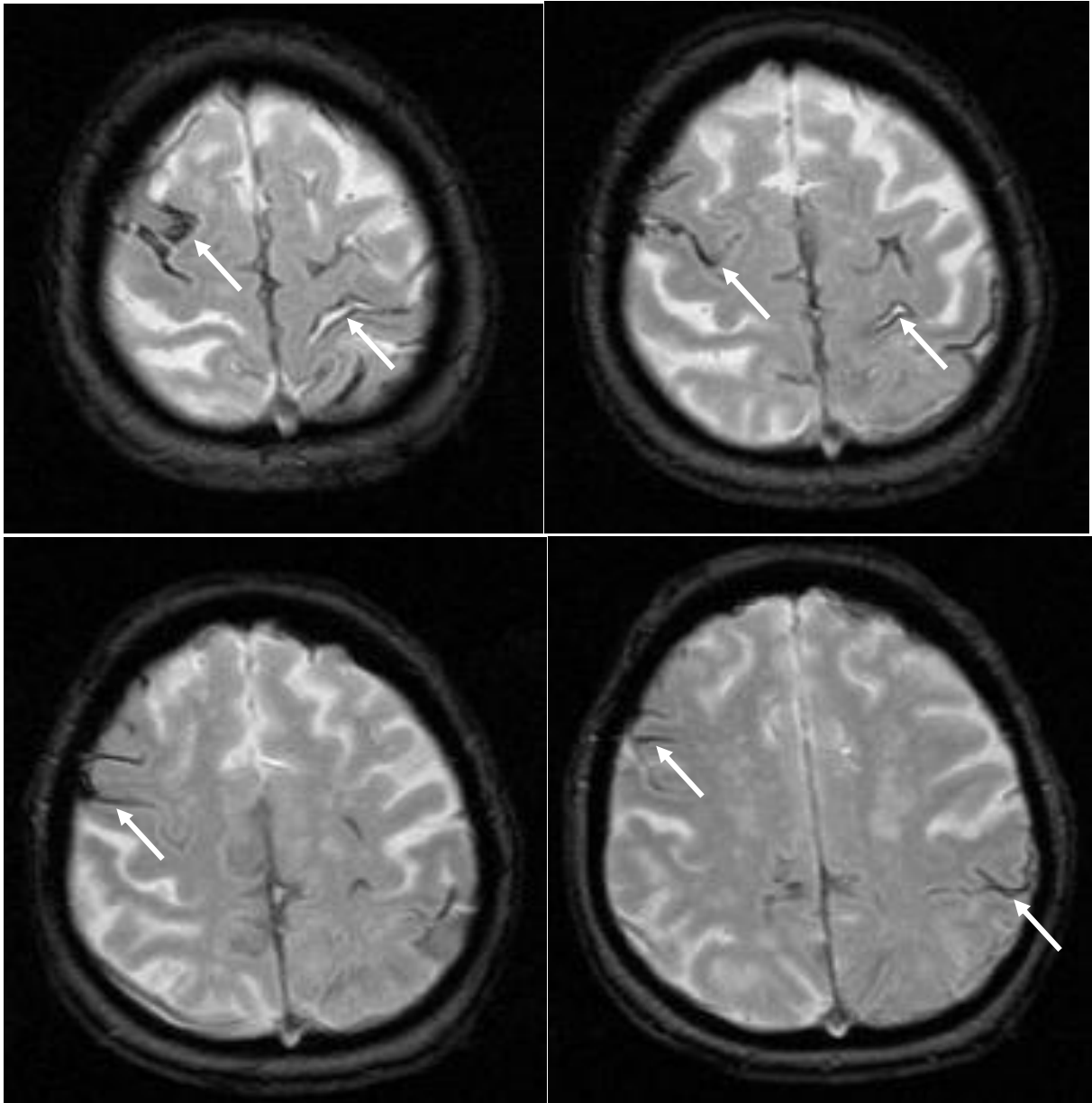


Abbildung 9: Patientin mit bilateraler SS

Das Bild zeigt eine 84-jährige Patientin mit bilateraler superfizieller disseminierter Siderose in den frontalen und parietalen Lappen (weiße Pfeile)

Tabelle 9: Prävalenz und Lokalisation der superfiziellen Siderose bei den Patienten mit histologisch bestätigter CAA

Superfizielle Siderose	60,5 % (n = 23)
Lokalisation^a:	
Frontallappen	31,6 % (n = 12)
Parietallappen	36,8 % (n = 14)
Temporallappen	10,5 % (n = 4)
Okzipitallappen	15,8 % (n = 6)
Infratentoriell	5,3 % (n = 2)

a) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich, n = 23

In der Kontrollgruppe fanden sich weder eine SS noch eine SAB (**siehe Tabelle 10**) (Linn et al., 2010).

Tabelle 10: Prävalenz und Verteilung der superfiziellen Siderose bei Patienten mit gesicherter CAA und bei den Patienten der Kontrollgruppe

	CAA-Fälle (n = 38)^c	Kontrollfälle (n = 22)
Superfizielle Siderose	60,5 % (n = 23)	0 % (n = 0)
fokal verteilt	56,5 % (n = 13)	0 % (n = 0)
disseminiert verteilt	43,5 % (n = 10)	0 % (n = 0)
zusätzlich ICB ^a	73,9 % (n = 17)	0 % (n = 0)
SS entfernt von ICB	56,5 % (n = 13)	0 % (n = 0)
ohne ICB	26,1 % (n = 6)	0 % (n = 0)
ohne ICB und MB ^b	8,7 % (n = 2)	0 % (n = 0)

a) ICB = intrazerebrale Makroblutung

b) MB = Mikroblutung

c) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

3.1.7. Modifikation der Boston-Kriterien

Ausgehend von der gefundenen hohen Prävalenz der SS bei Patienten mit einer histologisch gesicherten CAA erarbeiteten wir „modifizierte“ Boston-Kriterien, in die die SS als ein weiteres diagnostisches Kriterium der CAA aufgenommen wurde.

(siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: „Modifizierte“ Boston-Kriterien

„Modifizierte“ Boston-Kriterien

1. Definitive CAA

Die vollständige Untersuchung postmortem zeigt:

- eine lobare, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung
- schwere CAA mit Vaskulopathie
- Abwesenheit von anderen diagnostischen Läsionen

2. Wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie

Klinische Daten und pathologisches Gewebe (gewonnen aus einer Hämatom-Ausräumung oder kortikalen Biopsie) zeigen:

- eine lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung
- Nachweis von CAA in der entnommenen Probe
- Abwesenheit von anderen diagnostischen Läsionen

3. Wahrscheinliche CAA

Klinische Daten und MRT oder CT zeigen:

- Multiple Blutungen, die auf lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Regionen begrenzt sind (Kleinhirnblutungen sind erlaubt) **oder**
- **Einzelne lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutungen und fokale oder disseminierte oberflächliche Siderose^a**
- Alter größer gleich 55 Jahre
- Abwesenheit anderer Gründe einer Blutung **und/oder oberflächliche Siderose^a**

4. Mögliche CAA

Klinische Daten und MRT oder CT zeigen:

- eine einzelne lobäre, kortikale, kortikosubkortikale Blutung **oder**
 - **fokale oder disseminierte oberflächliche Siderose^a**
 - Alter größer gleich 55 Jahre
 - Abwesenheit anderer Gründe einer Blutung **und/oder eine oberflächliche Siderose^a**
-

a) Modifikation der „klassischen“ Boston-Kriterien (zusätzlich durch Fettdruck hervorgehoben)

Alle Patienten der CAA-Gruppe (n = 38) und der Kontrollgruppe (nicht-CAA, n = 22) wurden ohne Kenntnis der Histologie anhand der MRT-Befunde und der demographischen Daten (Alter) sowohl nach den klassischen als auch nach den modifizierten Boston-Kriterien als „mögliche“ oder „wahrscheinliche“ CAA klassifiziert. Nach den „klassischen“ Boston-Kriterien wurden 8 Patienten falsch positiv oder falsch negativ als CAA klassifiziert: Vier Patienten aus der Kontrollgruppe (nicht-CAA-assoziierte ICBs) wurden fälschlicherweise als „mögliche“ CAA (n = 3) oder „wahrscheinliche“ CAA (n = 1) eingeordnet. Weitere vier Patienten mit histologisch gesicherter CAA wurden falsch negativ als „keine CAA“ klassifiziert (**siehe Tabelle 12**).

Tabelle 12: Einteilung der Patienten mit CAA und der Kontrollgruppe gemäß den „klassischen“ Boston-Kriterien

	Histologisch gesicherte CAA (n = 38)^a	Histologisch ausgeschlossene CAA (Kontrollgruppe, n = 22)
Diagnose „mögliche oder wahrscheinliche CAA“ (n = 38)	34	4
Diagnose „keine CAA“ (n = 22)	4	18

a) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

Die Klassifikation nach den „modifizierten“ Boston-Kriterien ergab ebenfalls 4 falsch positive Diagnosen einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen“ CAA, sowie 2 falsch negative Diagnosen (**siehe Tabelle 13**).

Tabelle 13: Einteilung der Patienten mit CAA und der Kontrollgruppe gemäß den „modifizierten“ Boston-Kriterien

	Histologisch gesicherte CAA-Fälle (n = 38)^a	Histologisch ausgeschlossene CAA (Kontrollgruppe, n = 22)
Diagnose „mögliche oder wahrscheinliche CAA“ (n = 40)	36	4
Diagnose „keine CAA“ (n = 20)	2	18

a) CAA = zerebrale Amyloidangiopathie, n = Anzahl

Durch den Einschluss der SS in die Boston-Kriterien war damit in zwei Fällen eine Hochstufung der diagnostischen Einordnung von der Diagnose „keine CAA“ (gemäß der „klassischen“ Boston-Kriterien) zu der Diagnose „mögliche CAA“ (gemäß der „modifizierten“ Kriterien) möglich. Bei beiden Patienten war die SS die einzige intrakranielle Blutungsmanifestation. Bei fünf weiteren Patienten erhöhte sich die diagnostische Einstufung von „mögliche“ (gemäß den „klassischen“ Boston-Kriterien) in „wahrscheinliche CAA“ (gemäß den „modifizierten“ Boston-Kriterien).

In diesem Patientenkollektiv zeigten die „klassischen“ Boston-Kriterien damit eine Sensitivität von 89,5 %. Bei Einschluss der SS in die „modifizierten“ Boston-Kriterien erhöhte sich die Sensitivität auf 94,7 %. Im Bezug auf die individuellen Kategorien „mögliche CAA“ und „wahrscheinliche CAA“ führte der Einschluss der SS als ein weiteres diagnostisches Kriterium zu einer Aufwertung von „keine CAA“ zu „mögliche CAA“ bei zwei Patienten. Bei fünf weiteren Patienten änderte sich die Diagnose von „mögliche CAA“ zu „wahrscheinliche CAA“.

Die Spezifität der Boston-Kriterien für „mögliche“ oder „wahrscheinliche“ CAA war sowohl bei den „klassischen“ als auch bei den „modifizierten“ Kriterien 81,2 %. Die Modifizierung der Boston-Kriterien führte zu keiner Beeinflussung der Einteilung der Patienten in der Kontrollgruppe (Linn et al, 2010).

3.2. Prävalenz der Siderose bei Patienten mit familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ

Bei den HCHWA-D - Patienten fanden wir eine Prävalenz der SS von 22,2 % (n = 6 von 27 Patienten). In allen Fällen war die SS fokal, d.h. sie betraf maximal drei kortikale Furchen. Zusätzlich zur SS fanden sich in allen betroffenen Patienten auch MBs und ICBs (**siehe Tabelle 14**). Die SS war dabei immer in der Nähe der MBs bzw. ICBs lokalisiert, d. h. sie betraf mindestens einen Gyrus in dem auch eine MB oder ICB vorlag. Die MBs bei den Patienten mit SS befanden sich alle kortikal-subkortikal.

Insgesamt betrug die Prävalenz der MBs bei den HCHWA-D - Patienten 66,7 % (n = 18 von 27 Patienten), die der ICBs betrug 59,3 % (n = 16 von 27). Neun Patienten zeigten weder ICBs noch MBs (van Rooden et al., 2009).

Tabelle 14: Anzahl und Lokalisation von Mikro- und Makroblutungen bei Patienten mit SS und familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ (HCHWA-D-Patienten)

	Anzahl intrazerebrale Makroblutungen ^a	Lokalisation	Anzahl der Mikroblutungen
Patient 1	n = 1	Frontal-/ Parietallappen	10 < n < 50
Patient 2	n = 2	Okzipitallappen, Kleinhirn	0 < n < 10
Patient 3	n = 1	Frontal-/Parietallappen	10 < n < 50
Patient 4	n = 1	Frontal-/ Parietallappen	10 < n < 50
Patient 5	n = 2	Frontal-/Parietallappen Temporallappen	n > 50
Patient 6	n = 2	Parietal-,Temporallappen	n > 50

a) n = Anzahl

3.3. Kollektiv älterer Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv)

3.3.1. Intrazerebrale Makroblutungen

Die Prävalenz einer ICB bei den Patienten der MR-Substudie des PROSPER-Kollektivs betrug 1,4 % (7 von 518). Es war jeweils nur eine ICB nachweisbar. Bei 3 Patienten befand sich die ICB lobär in den Großhirnhemisphären (Lappenblutungen), bei 2 Patienten im Kleinhirn und jeweils bei einem Patienten in den Basalganglien und dem Kleinhirn. Die Lappenblutungen lagen bei zwei Patienten okzipital und bei einem Patienten frontal (**siehe Tabelle 15**).

Tabelle 15: Prävalenz und Lokalisation von intrazerebralen Makroblutungen bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv)

	Studienkollektiv (n = 518)
Intrazerebrale Makroblutung	1,4 % (n = 7)
Lokalisation^a	
Lobär	42,9 % (n = 3)
- frontal	14,3 % (n = 1)
- parietal	0 % (n = 0)
- temporal	0 % (n = 0)
- okzipital	28,6 % (n = 2)
Kleinhirn	28, 6 % (n = 2)
Basalganglien	14,3% (n = 1)
Hirnstamm	14,3 % (n = 1)

a) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich, n = Anzahl

3.3.2. Superfizielle Siderose

Eine SS war bei den PROSPER-Patienten mit einer Prävalenz von 2,7 % nachweisbar (14 von 518). In 12 Fällen war die SS fokal und in 2 Fällen disseminiert verteilt. Sie war bei allen Patienten ausschließlich supratentoriell lokalisiert, eine infratentorielle SS war in keinem der Fälle nachweisbar. Bei 7 Patienten lag die SS im Sulcus centralis. Die Sulci und Gyri des Frontallappens waren bei 6 Patienten mitbetroffen, die des Parietallappens bei 11 Patienten, die temporalen Furchen bei einem Patienten und die okzipitalen bei 3 Patienten (**siehe Tabelle 16**). 2 Patienten mit einer SS hatten zusätzlich MBs, diese lagen in beiden Fällen nicht in den gleichen Gyri wie die SS, sondern entfernt davon. Keiner der Patienten mit einer SS hatte eine ICB.

Tabelle 16: Häufigkeit und Lokalisation der SS bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv)

	Studienkollektiv (n = 518)
Superfizielle Siderose	2,7 % (n = 14)
fokal verteilt	85,7 % (n = 12)
disseminiert verteilt	14,3 % (n = 2)
zusätzlich ICB ^a	0 % (n = 0)
zusätzlich MB ^b	14,3 % (n = 2)
Lokalisation der SS^c	100 % (n = 21)
frontal	28,6 % (n = 6)
parietal	52,4 % (n = 11)
temporal	4,8 % (n = 1)
okzipital	14,3 % (n = 3)
infratentoriell	0 % (n = 0)

a) ICB = intrazerebrale Makroblutung, n = Anzahl

b) MB = Mikroblutung, superfizielle Siderose

c) mehrere Lokalisationen bei einem Patienten möglich

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu überprüfen, ob sich die SS als potentieller MRT-Biomarker einer CAA eignet um die nicht-invasive Diagnostik dieser Erkrankung *in vivo* zu verbessern.

Zusammengefasst fanden sich folgende wesentlichen Ergebnisse:

1. Mit einer Prävalenz von über 60 % war die SS ein sehr häufiger Befund bei Patienten mit einer histologisch gesicherten sporadischen CAA.
2. Bei einigen der CAA-Patienten war die SS die einzige intrakranielle Blutungsmanifestation.
3. Bei Patienten mit einer Familiären Amyloidose vom Holländischen Typ betrug die Prävalenz der Siderose ca. 22 %.
4. Bei Kontrollpatienten mit ICBs anderer Genese war dieser Befund nicht nachweisbar.
5. Ältere Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in 2,7 % der Fälle eine SS.
6. Eine Modifikation der Boston-Diagnosekriterien mit Einschluss der SS als Kriterium erhöhte die Sensitivität der Kriterien von 89.5 % auf 94.7 % für die Diagnose einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen“ CAA ohne die Spezifität zu verringern.

Damit konnte gezeigt werden, dass eine fokale oder disseminierte, supratentorielle SS ein häufiger und spezifischer Befund bei CAA-Patienten ist. Der Befund eignet sich daher als MRT-Biomarker v. a. für die *in vivo*-Diagnostik der sporadischen Form der Erkrankung.

Die CAA stellt neben der hypertensiven Vaskulopathie die häufigste zerebrale mikroangiopathische Erkrankung in der älteren Bevölkerung dar (Gilbert et al., 1983). Die häufigste klinische Präsentation ist der akute Schlaganfall aufgrund einer lobären ICB (Greenberg et al., 1995). Die CAA kann sich aber auch mit vorübergehenden neurologischen Symptomen oder als Demenz manifestieren (Roch et al., 2005). Differentialdiagnostisch stellt die Abgrenzung zu den hypertensiv-bedingten ICBs im tiefen Marklager sowie lobären ICBs anderer Ursachen wie z.B. arteriovenöser

Malformationen aufgrund der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten eine große Herausforderung dar (Yoon et al., 2009) (van Beijnum et al., 2009).

Angesichts des demographischen Wandels werden die CAA und ihre Komplikationen auch in den nächsten Jahren weiter in den Vordergrund rücken. Therapieansätze für eine mögliche Behandlung der CAA und insbesondere des damit stark assoziierten Morbus Alzheimer werden zurzeit intensiv beforscht und erfordern eine sichere Diagnose der Erkrankung *in vivo* zum Monitoring des Therapieerfolgs. Auch im Hinblick auf thrombolytische Therapien beim ischämischen Schlaganfall und der Therapie mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern wäre es wichtig, die Diagnose einer CAA sicher *in vivo* stellen zu können, da es Hinweise gibt, dass derartige Medikamente die Wahrscheinlichkeit einer Blutungskomplikation bei bestehender CAA erhöhen (Rosand et al., 2000b) .

Derzeit ist die sichere Diagnose einer CAA jedoch erst nach dem Tod des Patienten im Rahmen einer Autopsie möglich. Daher ist es von großer klinischer Relevanz, neue und sensitive Kriterien für die Bildgebung der CAA zu finden, um die nicht-invasive Diagnose der CAA *in vivo* zu verbessern.

4.1. Prävalenz der SS bei CAA-Patienten

Die Boston-Kriterien wurden von Greenberg et al. entwickelt, um die nicht-invasive Diagnostik der CAA mithilfe bestimmter Diagnosekriterien, die auf dem Nachweis von ICBs als intracerebrale Folge der Erkrankung beruhen, zu erleichtern (Greenberg et al., 1996). ICBs treten bei der CAA meist multipel und vor allem in lobären Regionen des Gehirns auf. Neben den ICBs stellen vor allem zerebrale MB in kortikalen und subkortikalen Lokalisationen typische Bildbefunde der CAA dar. Sie bleiben im Allgemeinen asymptomatisch, können jedoch mithilfe von T2*-w-MRT-Sequenzen gut detektiert werden (Greenberg et al., 2009), (Dierksen et al., 2010).

Neben diesen hämorrhagischen Manifestationen führt die CAA auch zu ischämischen Marklagerläsionen (Haglund et al., 2002) sowie einer erhöhten zerebralen Gewebediffusität (Viswanathan et al., 2008) und zerebralen Mikroinfarkten (Soontornniyomkij et al., 2010) in den MRT-Aufnahmen. Obwohl ein Großteil dieser radiologischen Befunde klinisch primär asymptomatisch ist, mehren sich die Hinweise, dass sie zusammen mit der Alzheimer-Krankheit die kognitive Störung bei Patienten mit CAA verursachen könnten (Vermeer et al., 2003), (White et al., 2005).

In Einzelfallstudien wurde zusätzlich zu diesen bekannten MRT-Veränderungen eine sog. SS bei CAA-Patienten gefunden (Linn et al., 2008), (Roch et al., 2005), (Feldman et al., 2008). Unter einer SS versteht man dabei lineare Hämosiderinablagerungen an der Hirnoberfläche, d. h. im Subarachnoidalraum oder in den oberflächlichen Kortexschichten, die sich am besten mittels hämsensitiver T2*w-Sequenzen darstellen lassen.

In einer Fallserie wurde bei 3 Patienten mit lobären ICBs in den T2*w-Sequenzen eine SS, die zum Teil entfernt von den ICBs lag nachgewiesen (Linn et al., 2008). Mittels Hämatomausräumung konnte bei allen Patienten eine CAA bestätigt werden (Linn et al., 2008). Bei Roch et al. sowie Feldman et al. konnte bei insgesamt 9 Patienten mit SS in 4 Fällen eine CAA histopathologisch nachgewiesen werden. In den restlichen 5 Fällen wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen CAA mithilfe der Boston-Kriterien abgeschätzt.

In unserer multizentrischen Studie konnte die Wertigkeit dieses Befundes nun zum ersten Mal an einer größeren Zahl histologisch gesicherter CAA-Patienten überprüft und mit einem Kontrollkollektiv verglichen werden. Die Prävalenz der SS in unserem Studienkollektiv betrug 60,5 %, während keiner der Kontrollpatienten eine SS zeigte (**siehe Tabelle 10**). In Zusammenschau mit der Tatsache, dass eine SS auch in großen populationsbasierten Studien lediglich mit einer Prävalenz von 0,7 % als inzidenteller Befund bei klinisch gesunden älteren Personen über 45 Jahren gefunden wird (Vernooij et al., 2009) legen unsere Ergebnisse nahe, dass die SS ein sehr spezifischer Befund für eine CAA ist (siehe auch Punkt 4.2). Dieser Befund wurde bei den Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA häufiger gefunden, als die für die CAA als typisch geltenden MB, die nur in 47,4 % dieser Fälle nachgewiesen werden konnten (**siehe Tabelle 6**).

Bei 8 % der CAA-Patienten war die SS dabei die einzige Auffälligkeit im T2*w-Bild, d. h. bei den Patienten konnte weder eine ICB noch MBs festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass bei einigen Patienten die SS der einzige Hinweis auf das Vorliegen einer CAA ist. Die Tatsache, dass das Vorliegen einer SS mit einem erhöhten Risiko für eine Blutung an dieser Stelle einhergeht, verdeutlicht die Relevanz des Befundes (Linn et al., 2013).

Der Einschluss der SS in die Boston-Kriterien erhöht deren Sensitivität und kann dazu beitragen, die CAA von anderen Ursachen einer intrazerebralen Blutung wie dem arteriellen Hypertonus abzugrenzen. In unserer Studie zeigten nur die Patienten

mit CAA-assoziierten ICBs eine SS, während bei keinem Patienten der Kontrollgruppe mit einer ICB anderer Genese eine SS nachgewiesen werden konnte.

Auch bei Patienten mit einer Familiären Amyloidose vom Holländischen Typ, einer familiären Form der CAA, war in 22,2 % eine SS nachweisbar (**siehe Tabelle 14**). Damit lag die Prävalenz der SS in diesem Kollektiv ebenfalls deutlich höher als in der Normalbevölkerung, jedoch niedriger als bei der sporadischen CAA. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass diese Patienten aufgrund ihrer Genmutation eingeschlossen wurden und zum Zeitpunkt der MRT noch in über der Hälfte asymptomatisch waren. Diese Patienten hatten im Vergleich zu den Patienten mit der sporadischen Form der Erkrankung allerdings bereits vergleichsweise mehr MBs (66,7 % versus 47,4 %), möglicherweise handelt es sich bei der SS daher auch um einen Befund der insbesondere für die sporadische CAA typisch ist. Dies sollte in weiteren Studien näher untersucht werden.

4.2. Prävalenz der SS bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

In unserem Kollektiv von 518 älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde in 2,7 % der Fälle eine SS nachgewiesen ohne, dass eine andere Ursache als eine CAA gefunden wurde (**siehe Tabelle 16**). In populationsbasierten Studien an der gesunden Allgemeinbevölkerung lag die Prävalenz der SS dagegen nur bei 0,7 % (Vernooij et al., 2009). Aufgrund des Studiendesigns konnte in beiden Studien histopathologisch nicht untersucht werden, ob die Patienten mit SS tatsächlich an einer CAA erkrankt waren. Zusätzlich zur SS hatten jedoch in beiden Kollektiven manche der Patienten auch oberflächliche MBs. Während dies in unserer Studie lediglich 2 der 14 betroffenen Patienten waren und die SS und die MB in beiden Fällen räumlich voneinander entfernt lagen, fanden Vernooij et al. bei allen Patienten mit einer SS (n = 7 von 1062 Patienten) auch eine oder mehrere lobäre MBs in direkter Nachbarschaft zur SS.

Aufgrund der geringen absoluten Zahl von Patienten mit einer SS kann hieraus nicht abschließend beurteilt werden, ob MBs bevorzugt benachbart zu einer SS auftreten oder nicht, unsere Ergebnisse bei den CAA-Patienten sprechen jedoch eher dagegen, da wir dort keinen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der SS und den MBs gefunden haben (Linn et al., 2010).

In Zusammenschau mit den Ergebnissen bei den Patienten mit einer histologisch gesicherten CAA deuten unserer Ergebnisse und die populationsbasierten Befunde darauf hin, dass die SS einen subklinischen Marker für eine CAA darstellen könnte. Die Patienten der populationsbasierten Studie waren im Durchschnitt jünger (69,6 Jahre) als die Patienten unseres Kollektivs (Männer $74,5 \pm 3,1$ Jahre, Frauen $75,6 \pm 3,2$ Jahre), wobei jedoch die Patienten mit einer SS auch in der populationsbasierten Studie im Durchschnitt 10,3 Jahre älter als der Rest des Kollektivs waren (Vernooij et al., 2009). Diese Beobachtung würde zu den Ergebnissen der Autopsiestudien passen, die zeigen, dass ein höheres Alter den wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten vaskulärer β -Amyloidablagerungen darstellt.

Es lässt sich vermuten, dass die Prävalenz der SS genauso wie die CAA mit dem Alter zunimmt. Dies könnte durch die Follow-Up-Untersuchungen, die im Rahmen der großen populationsbasierten Rotterdam-Scan-Study durchgeführt werden, bestätigt werden (Hofman et al., 2006).

Die genannten Beobachtungen legen nahe, dass eine durch CAA-verursachte SS möglicherweise häufiger als bisher angenommen vorkommt und in den vergangenen Jahrzehnten deutlich unterdiagnostiziert wurde. Levy et al. untersuchten in einer Literaturübersicht die Ursachen für 270 Fälle von infra- und supratentorieller superfizieller Hämösiderose, die im Zeitraum zwischen 1908 – 2006 veröffentlicht worden waren. Er zeigte, dass nur in etwa 3 % die CAA als Ursache der SS angenommen wurde (Levy et al., 2007). Allerdings handelte es sich bei der Mehrzahl der beschriebenen Fälle um vorwiegend infratentorielle Siderosen, die isoliert supratentorielle SS wurde nicht separat betrachtet. Zudem lag nur in einem Teil der Fälle überhaupt eine Bildgebung und dann auch nur selten mit T2*-w-Sequenz vor und in 35 % der Fälle wurde keine Ursache der SS identifiziert.

4.3. Mögliche Pathomechanismen der SS bei der CAA

Es gibt verschiedene Theorien zur Entstehung einer SS. Früher vermuteten einige Autoren, dass die supratentorielle SS durch eine primäre Einblutung unter die Pia mater entsteht (Roth et al., 2008). Diese Art der Blutung wurde von den Autoren auch als „subpiale“ Blutung bezeichnet (Roth et al., 2008). Als Pathomechanismus dieser „subpialen“ Blutung wurde die Thrombose einzelner zerebraler Venen vorgeschlagen (Urban et al., 2005). Jedoch konnte bisher in keinem Fall eine

Thrombose nachgewiesen werden, um diese Theorie zu bestätigen (Roth et al., 2008). Zudem existieren weder ein anatomisch definierter Raum zwischen Pia mater und Kortex noch parallel zum Kortex verlaufende Gefäße in diesem Bereich, die eine primäre Blutung auslösen könnte, die auf den subpialen Bereich begrenzt bliebe. Diese Theorie gilt daher heute weitgehend als überholt.

Eine weitere Hypothese ging davon aus, dass eine SS das Residuum akuter Blutungen in den Subarachnoidalraum darstellt. Bekräftigt wurde diese Theorie durch Koeppen et al., der an Tiermodellen eine experimentelle Siderose verursachte. Er konnte zeigen, dass es durch wiederholte Blutungen in den Subarachnoidalraum zu einer Ablagerung von Hämosiderin in den oberflächlichen kortikalen Schichten kommt (Koeppen et al., 1993). Insbesondere bei der infratentoriellen Siderose geht man davon aus, dass rezidivierende bzw. chronische Sickerblutungen in den Subarachnoidalraum erforderlich sind, um eine SS zu verursachen.

Lange Zeit ging man davon aus, dass eine CAA nur zu sog. sekundären SABs führt, d. h. zu SABs die entstehen, wenn eine primär im Parenchym gelegene Blutung (ICB) sekundär in den Subarachnoidalraum einbricht. Yamada et al. stellten in einer älteren Autopsiestudie fest, dass 48 % aller Patienten mit einer ICB und sekundärer SAB an einer CAA litten. Dementgegen konnte bei den Patienten, die von einer primären SAB betroffen waren, keine CAA festgestellt werden (Yamada et al., 1993). In den letzten Jahren konnte jedoch zunehmend sowohl bildgebend, als auch in neuropathologischen Arbeiten gezeigt werden, dass die CAA auch zu primären SABs führen kann (siehe auch 4.4, **Abbildung 10**).

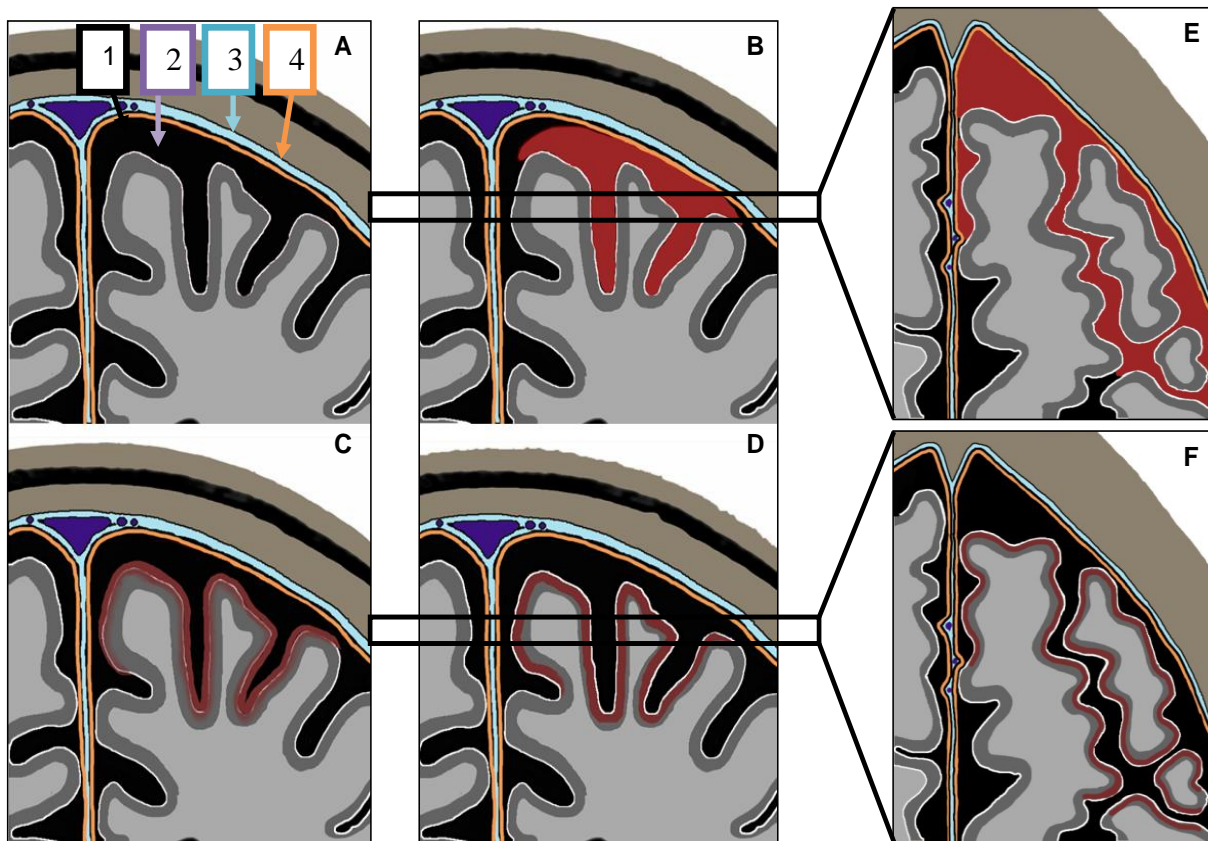


Abbildung 10: Schematische Darstellung des möglichen Entstehungsmechanismus einer SS aus einer fokalen SAB

(A) – (D) koronare Schichten, (E) + (F) transversale Schichten auf der in (B) bzw. (D) markierten Höhen. (A) Normalbefund; (B) und (E): Frische Subarachnoidalblutung in den kortikalen Sulci; (C) Blutungsresiduen durchdringen die Pia mater; (D) + (E) Hämosiderinablagerungen in den oberen Kortexschichten, die einer SS entsprechen (1) Subarachnoidalraum, (2) Pia mater, (3) Dura mater, (4) Arachnoidea mater; modifiziert nach Linn et al. (Linn et al. 2008).

Die häufigste Ursache einer SAB generell ist die Ruptur eines Aneurysmas, welche typischerweise die basalen Zisternen betrifft. Die zweithäufigste Ursache ist ein Schädelhirntrauma. Seltener finden sich sog. nichttraumatische fokale SABs, die vor allem in den kortikalen Furchen der Konvexität nachgewiesen werden, keine Mitbeteiligung von benachbartem Parenchym und keine Ausweitung auf die interhemisphärischen Fissuren, basalen Zisternen und Ventrikel zeigen (Kumar et al., 2010), (Refai et al., 2008). Ist ein Schädelhirntrauma als Ursache ausgeschlossen, muss nach anderen Ätiologien gesucht werden. Beim jüngeren Patienten kann am häufigsten eine Vaskulitis oder ein reversibles Vasokonstriktionssyndrom als Ursache ausgemacht werden, beim älteren Menschen verdichten sich die Hinweise, dass ein Großteil der fokalen SABs durch eine CAA verursacht ist (Kumar et al.,

2010). Kumar et al. konnte zeigen, dass bei 10 von 13 Patienten, die älter als 60 Jahre waren und an einer fokalen SAB litten, die wahrscheinlichste Ursache der SAB eine CAA war. Jedoch konnten in dieser Studie nicht alle Fälle histopathologisch bestätigt werden. Linn sowie Katoh et al. dagegen konnte bereits mehrere Fälle einer fokalen SAB nachweisen, bei denen histopathologisch eine sichere Diagnose der CAA gestellt wurde (Linn et al., 2008), (Katoh et al., 2007). Auch in zwei Fällen mit einer familiären Form der CAA, einer meningovaskulären Amyloidose konnte gezeigt werden, dass die SAB höchstwahrscheinlich durch von der CAA betroffene meningeale Gefäße verursacht worden waren (Jin et al., 2004).

Anhand von 6 Autopsiefällen konnte histologisch gezeigt werden, dass bei Patienten mit CAA die primäre Blutung tatsächlich ihren Ausgang nicht im Hirnparenchym sondern im Subarachnoidalraum genommen hatte und es daraus erst sekundär zu einer subkortikalen parenchymalen Lappenblutung gekommen war (Takeda et al., 2003). Diese Beobachtungen passen zu der Tatsache, dass die leptomeningealen Gefäße von der CAA stärker betroffen sind als die kortikalen Gefäße und dadurch brüchiger sind (Attems et al., 2004), (Revesz et al., 2003).

Darüber hinaus gab es Einzelfallberichte, dass eine fokale SAB ein Warnzeichen für eine bevorstehende lobäre ICB bei CAA darstellen könnte (Katoh et al., 2007). Dies konnte mittlerweile in einer größeren Fallserie bestätigt werden (Linn et al., 2012).

Die Mehrzahl der Autoren vertritt daher heute die These, dass es sich bei der SS im Rahmen einer CAA um Residuen primärer fokaler SABs aus „brüchigen“, von der CAA betroffenen, leptomeningealen Gefäße handelt (**siehe Abbildung 10**), (Kawahara et al., 2010), (Katoh et al., 2007) .

Dies wird durch Studien unterstützt, die bei Patienten mit einer fokalen SAB zusätzlich eine darüber hinaus gehende SS gefunden haben, die als Residuen vorangegangener klinisch „stummer“ SABs interpretiert wurden (Raposo et al., 2011), (Kumar et al., 2010). Raposo et al. konnte den Zusammenhang zwischen akuter fokaler SAB und chronischer SS in Einzelfällen im MRT auch direkt nachweisen: In der akuten Phase der fokalen SAB zeigte sich ein mit Blut gefüllter zerebraler Sulcus, der sich in T2*-w-Sequenzen hypointens darstellte. Nach einigen Wochen konnte Blut nur noch an den Rändern des Sulcus nachgewiesen werden, in der Mitte des Sulcus zeigte der Liquor ein normales hyperintenses Signal in denselben Sequenzen. Einige Monate später war kein Blut mehr im

Subarachnoidalraum sichtbar, während sich die oberflächlichen kortikalen Schichten entlang des Sulcus hypointens in den T2*-w-Sequenzen darstellten, entsprechend einer SS (Raposo et al., 2011).

Unsere Ergebnisse stützen die dargelegten Mechanismen zum Pathomechanismus der SS bzw. zum Zusammenhang zwischen fokalen SABs und SS. Bei 13 der 23 CAA-Patienten mit einer SS lag die SS entfernt von einer begleitend vorhandenen ICB bzw. bei Patienten konnte lediglich eine SS, aber keine ICB nachgewiesen werden (**siehe Tabelle 10**). 2 CAA-Patienten sowie 12 von 14 Patienten des PROSPER-Kollektivs hatten in T2*-w Aufnahmen sogar lediglich eine SS ohne ICB oder MB. Darüber hinaus fanden wir bei 50 % der Patienten mit histopathologisch bestätigter CAA akute fokale SABs in der FLAIR- bzw. Protonendichtewichtung (**siehe Tabelle 8**). Diese lag in 6 von 19 Fällen entfernt von einer ICB und in 4 Fällen war keine ICB vorhanden. In einem Fall konnte weder eine ICB noch eine MB nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse belegen, dass die fokale SAB eine primäre hämorrhagische Manifestation der CAA darstellt. Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass es neben der CAA auch mehrere Differenzialdiagnosen bei der fokalen SAB des älteren Menschen gibt. Dazu gehören z. B. die kortikale Venenthrombose oder Neoplasien des Gehirns (Refai et al., 2008), (Yarom et al., 1990).

4.4. Lokalisation der SS bei CAA

Die aus der Literatur seit über 100 Jahren bekannte „klassische“ superfizielle Siderose des zentralen Nervensystems betrifft vor allem das Kleinhirn, den Hirnstamm, die Hirnnerven und die basalen Hirnanteile, also das infratentorielle Kompartiment (Fearnley et al., 1995). Sie entsteht durch wiederholte Einblutungen in den Subarachnoidalraum aufgrund von ZNS-Tumoren, vorangegangenen Schädelhirntraumata, spinalen Traumata und vorangegangenen neurochirurgische Eingriffe. Häufig kann aber auch keine Ursache gefunden werden (Levy et al., 2007), (Fearnley et al., 1995), (Kumar et al., 2006). Klinisch präsentiert sich diese „klassische“ SS vor allem durch eine Symptom-Trias aus sensorineuralem Hörverlust, zerebellärer Ataxie und Zeichen einer Myelopathie. Sie betrifft Männer häufiger als Frauen (Levy et al., 2007).

Von dieser klassischen, infratentoriell betonten Sideroseform muss die supratentorielle SS unterschieden werden, die die Furchen der Konvexität der Großhirnhemisphären betrifft. Wie bereits diskutiert wird diese Form der SS

höchstwahrscheinlich durch eine nichttraumatische fokale SAB an der Konvexität verursacht (siehe Punkt 4.3.). Die Patienten mit einer supratentoriellen SS zeigen aufgrund der Lage der SS selten Hirnstamm- und Kleinhirnsymptome (Feldman et al., 2008). In unserem älteren Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren waren vor allem der frontale, parietale und der okzipitale Lappen von der supratentoriellen SS betroffen (**siehe Tabelle 16**). Eine infratentorielle SS konnte bei keinem Patienten festgestellt werden. Bei den Patienten mit histopathologisch nachgewiesener CAA war lediglich in zwei Fällen das infratentorielle Kompartiment mitbetroffen (**siehe Tabelle 9**). Die SS betraf auch hier am häufigsten den Frontal- oder den Parietallappen. Bestätigt werden unsere Ergebnisse durch die Studie von Vernooij et al. (Vernooij et al., 2009). Auch hier fand sich die SS nahezu ausschließlich supratentoriell. Lediglich ein Patient zeigte neben einer SS im okzipitalen Lappen auch eine infratentorielle SS. Daraus lässt sich schließen, dass in der älteren Bevölkerung die supratentorielle Form der SS überwiegt und häufiger als bisher angenommen vorkommt (Levy et al., 2007).

Zudem zeigte sich, dass bei den älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren die SS in 86 % fokal und nur bei 14 % disseminiert gelegen war (**siehe Tabelle 16**). Demgegenüber stellte sich bei unseren Patienten mit CAA die SS nur in 56 % fokal, aber in 44 % disseminiert dar (**siehe Tabelle 10**). Dies könnte ein Korrelat der fortgeschrittenen Amyloidablagerungen bei den histologisch gesicherten CAA-Patienten darstellen. Dies sollte in weiteren Studien, z. B. mit Amyloid-PET (Quigley et al., 2011) weiter untersucht werden.

4.5. Klinische Bedeutung der SS

In mehreren Fallberichten und kleinen Fallstudien der letzten 5 Jahre konnte nachgewiesen werden, dass fokale SABs bzw. eine SS wahrscheinlich atypische klinische Präsentationen der CAA verursachen können (Maia et al., 2007), (Izenberg et al., 2009). Die typischen Symptome eines akuten Schlaganfalls bei der CAA werden normalerweise durch die ICB und deren Folgen ausgelöst. Jedoch zeigen einige Patienten mit CAA auch transiente neurologische Symptome. Die Defizite verlaufen sehr stereotyp. Häufig tritt eine transiente Hemiparese oder Hemihypästhesie auf. Sie werden von den verschiedenen Autoren auch als „fokale Anfälle“, „ähnlich einer transienten ischämischen Attacke“, „einer Aura ähnlich“ oder „migränös“ beschrieben (Kleinig et al., 2008), (Brunot et al., 2010), (Raposo et al.,

2011), (Izenberg et al., 2009). Der genaue Pathomechanismus bzw. das exakte elektrophysiologische Korrelat dieser Symptome ist dabei bislang jedoch noch nicht bekannt.

Die akuten fokalen SABs, die bei den Patienten mit den o. g. transienten Symptomen nachgewiesen werden, betreffen meist den Sulcus centralis. Werden bei diesem Patienten jedoch T2*-w-Aufnahmen durchgeführt, zeigt sich oft eine disseminierte SS auch in anderen Teilen der Konvexität (Le Bourgeois et al., 1990), (Raposo et al., 2011). Diese Beobachtung legt nahe, dass mutmaßlich nur ein kleiner Teil der bei der CAA auftretenden akuten fokalen SABs erkannt wird, weil er sich in „eloquenten“ kortikalen Regionen des Gehirns ereignet und dadurch symptomatisch wird. In anderen Teilen des Gehirns könnte ein Großteil der fokalen SABs asymptomatisch bleiben und so gar nicht in der akuten Phase erkannt werden.

Eine wichtige klinische Bedeutung erlangt diese atypische Symptomatik vor allem dann, wenn bei ihr nicht die zugrundeliegende fokale SAB oder SS erkannt wird, sondern sie als eine transiente ischämische Attacke fehlinterpretiert wird (Linn et al., 2012). Die Gabe von Thrombolytika, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen kann dann möglicherweise zu einem erhöhten Risiko einer intrazerebralen Blutung aufgrund der CAA führen. Rosand et al. konnte zeigen, dass die CAA eine wichtige Ursache für eine Warfarin-assoziierte Blutung darstellt (Rosand et al., 2000b). Die CAA könnte auch ein Risikofaktor für eine ICB nach einer Thrombolyse sein, bisher konnte dies jedoch nur an einem Mausmodell dargestellt werden (McCarron et al., 2004). In einer kleinen Fallstudie zeigten 2 von 5 Patienten mit einer ICB nach Thrombolyse aufgrund eines Myokardinfarkts eine schwere CAA (Sloan et al., 1995). Auch Aspirin wird verdächtigt, bei Patienten mit CAA die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung zu erhöhen (Biffi et al., 2010a).

In einer aktuellen Studie konnten sogar direkte Hinweise gefunden werden, dass die SS ein Warnzeichen für folgende ICBs in der gleichen Lokalisation darstellt (Linn et al., 2012). Um den genauen prognostischen Wert der fokalen SABs bzw. der SS zu bestimmen, sind jedoch größere prospektive Studien erforderlich.

4.6. Boston-Diagnosekriterien der CAA

Die Sensitivität und die Spezifität der „klassischen“ Boston-Kriterien zur *in vivo*-Diagnose einer CAA-assoziierten ICB wurde 2001 in einer Studie mit 39 Patienten, die an einer klinisch symptomatischen lobären Blutung litten, bestimmt (Knudsen et

al., 2001). In dieser Studie konnte die Diagnose CAA bei allen Patienten histopathologisch bestätigt werden, die gemäß den Boston-Kriterien als eine „wahrscheinliche CAA“ eingestuft worden waren. Jedoch konnte nur bei 62 % der Patienten mit der Diagnose einer „mögliche CAA“ ein histopathologischer Nachweis einer CAA erbracht werden. Die Sensitivität der Kriterien für eine CAA-assoziierte Blutung betrug in dieser Studie insgesamt 44 %. Bei einem Großteil der in dieser Studie untersuchten Patienten lagen allerdings keine T2*w-Sequenzen vor, was die geringe Sensitivität der Kriterien in dieser Studie erklärt. Bei den Patienten mit einer T2*w-Sequenz konnte in 73 % auch klinisch die Diagnose einer „wahrscheinliche CAA“ gestellt werden, dies war nur bei 28 % der Patienten mit alleinigem CT oder konventionellem MRT möglich. Diese Beobachtung zeigen die Wichtigkeit der T2*w-Sequenzen bei der Diagnose der CAA. Zudem wurde festgestellt, dass der ApoE-Genotyp zwar einen Risikofaktor für das Vorkommen und die Progression der CAA darstellt, jedoch für sich alleine nicht sensitiv und spezifisch genug ist, um die Erkrankung bei dem einzelnen Patienten zu diagnostizieren (Sudlow et al., 2006), (Verghese et al., 2011), (Knudsen et al., 2001). Knudsen et al. zeigte, dass nur bei 33 % der Patienten mit histopathologisch nachgewiesener CAA in den DNA-Proben die ApoE-Allele $\epsilon 2$ oder $\epsilon 4$ nachgewiesen wurden.

In den „klassischen“ Boston-Kriterien ist eine „lobäre Blutung“ nicht näher definiert, d. h. es werden keine Angaben darüber gemacht, ob es sich um Makro- oder Mikroblutungen handeln muss. Da diese Kriterien jedoch aufgestellt wurden, bevor die T2*w-Wichtung verfügbar war, bezogen sie sich initial rein auf ICBs (Knudsen et al., 2001).

Die Wertigkeit der Kriterien wurde 2009 von van Rooden et al. an den auch in dieser Arbeit untersuchten 27 Patienten mit Familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ noch einmal überprüft (van Rooden et al., 2009). In dieser Arbeit wurde die sichere Diagnose der hereditären CAA mittels einer DNA-Analyse gestellt. Im Gegensatz zu Knudsen et al. wurden in dieser Studie neben symptomatischen Patienten auch asymptomatische aufgenommen, die alle nachgewiesen an einer hereditären CAA litten. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht, weshalb nur die Sensitivität, nicht aber die Spezifität der Boston-Kriterien ermittelt werden konnte.

Wurden rein die ICBs, also die Makroblutungen betrachtet, betrug die Sensitivität der Kriterien bei diesem Kollektiv 48 % für die Diagnose „wahrscheinliche CAA“ und lediglich 11 % für die Diagnose „mögliche CAA“ obwohl T2*w-Sequenzen vorlagen.

Van Rooden et al. schlugen vor, kortikal-subkortikal lokalisierte MBs als „Blutung“ im Sinne der Boston-Kriterien zu werten. Dies erhöhte deren Sensitivität für eine „wahrscheinliche CAA“ auf 63 % (van Rooden et al., 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden MBs als Blutung im Sinne der klassischen und auch der modifizierten Boston-Kriterien gewertet.

Unser Patientenkollektiv mit nachgewiesener sporadischer CAA und die Kontrollgruppe teilten wir ebenfalls gemäß den Boston-Kriterien ein. Die Spezifität der klassischen Boston-Kriterien betrug in unserem Kollektiv von Patienten mit einer sporadischen CAA 81.2 %, die Sensitivität 89.5 % (siehe 3.1.7.). Die höhere Sensitivität im Vergleich zu der Studie von Knudsen et al. ist mutmaßlich v. a. durch die durchgehende Verwendung der sensitiven T2*-w-Sequenz und die Mitberücksichtigung der MBs bedingt (Nandigam et al., 2009). Die höhere Sensitivität in unserem Kollektiv im Vergleich zu den HCHWA-D-Patienten erklärt sich wahrscheinlich durch die Tatsache, dass in der Studie von van Rooden et al. auch asymptomatische Genträger in einem relativ frühen Krankheitsstadium eingeschlossen wurden, die noch keine intrakraniellen Blutungsmanifestationen zeigen. Für die Subgruppe der symptomatischen HCHWA-D-Patienten fanden van Rooden et al. unter Berücksichtigung der MBs eine Sensitivität der Boston-Kriterien von 100% für eine mögliche oder wahrscheinliche CAA.

Um zu überprüfen, ob die SS als zusätzlicher Parameter zu einer Erhöhung der Sensitivität den Boston-Kriterien führt, stellten wir „modifizierte“ Boston-Kriterien auf (**siehe Tabelle 11**, Punkt 3.1.7.). In unserem Patientenkollektiv mit histopathologisch nachgewiesener CAA konnte durch die Aufnahme der SS als neues Kriterium die Sensitivität der Boston-Kriterien von 89.5 % auf 94.7 % angehoben werden, ohne eine Verringerung der Spezifität. Darüber hinaus konnte in unserer Studie bei fünf Patienten die Diagnose von „mögliche CAA“ auf „wahrscheinliche CAA“ erhöht werden. Grund dafür war, dass bei Vorhandensein nur einer einzelnen lobären Blutung bei den klassischen Boston-Kriterien die Diagnose „möglich“ vergeben wird. Durch den Einschluss der SS als ein typisches Charakteristikum der CAA kann gemäß den modifizierten Boston-Kriterien in dieser Konstellation wenn zusätzlich eine SS nachweisbar ist nun die Diagnose „wahrscheinliche CAA“ gestellt werden (Linn et al, 2010).

Dieses Ergebnis ist für den klinischen Alltag sehr wichtig, da die von uns vorgeschlagenen modifizierten Kriterien es erstmals erlauben auch bei Patienten ohne ICB oder MBs die Diagnose einer „möglichen CAA“ zu stellen. Obwohl die ICB die häufigste klinische Manifestation der Erkrankung ist, präsentiert sich die CAA jedoch in vielen Fällen wie oben dargelegt klinisch lediglich mit vorübergehenden fokale-neurologische Symptomen, ohne dass eine ICB oder eine MB vorliegen (Roch et al., 2005), (Eng et al., 2004), (siehe Punkt 4.5.). In unserer Studie war dies bei zwei von 38 Patienten mit CAA der Fall. In der Bildgebung wies nur die vorhandene SS auf ihre Erkrankung hin. Es konnten weder ICBs noch MBs nachgewiesen werden. Auch in einer Fallserie von Roch et al. war bei einigen CAA Patienten die SS der einzige pathologische Befund in der MRT (Roch et al., 2005). In diesen Fällen führt die Anwendung der klassischen Boston-Kriterien bei der nicht-invasiven Diagnostik der CAA zu falsch-negativen Ergebnissen. Durch die Aufnahme der SS als zusätzliches Kriterium kann die Diagnose einer „möglichen“ CAA auch bei Patienten ohne ICB und sogar ohne MB gestellt werden, ohne einen Verlust der Spezifität der Kriterien in Kauf zu nehmen.

4.7. Limitationen der Arbeit

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit müssen folgende methodische Limitationen berücksichtigt werden:

4.7.1. Kollektiv mit histopathologisch gesicherter CAA

Die Diagnose „definitive CAA“ erfordert laut Boston-Kriterien eine vollständige autopsische Aufbereitung des gesamten Gehirns. V. a. aufgrund der in Deutschland relativ selten durchgeführten Autopsien lag nicht bei allen Patienten eine post-mortem Untersuchung vor. Eine vollständige Autopsie war bei 19 Patienten durchgeführt worden, davon 11 Patienten aus der Studiengruppe und 8 aus der Kontrollgruppe. Bei den restlichen Patienten wurde entweder eine Hämatom-Ausräumung oder eine kortikale Biopsie durchgeführt. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine sporadische CAA durch histologische Untersuchung von Gewebeproben nachgewiesen bzw. ausgeschlossen war (= „wahrscheinliche CAA mit histologischer Sicherung“ gemäß den Boston-Kriterien). Es ist bekannt,

dass diese Methode zum Nachweis einer CAA hoch-sensitiv und spezifisch ist (Greenberg et al., 1997).

Eine weitere Limitation der Studie stellt die ungleiche Altersverteilung zwischen der CAA-Studiengruppe und der Kontrollgruppe dar. Die Patienten der Kontrollgruppe mit ICBs anderer Genese waren im Durchschnitt jünger als die CAA-Patienten. Dies war dadurch bedingt, dass mittels Datenbanksuche nur eine limitierte Anzahl Patienten mit einer ICB anderer Genese, bei denen eine CAA histologisch definitiv ausgeschlossen war und zusätzlich T2*w-MRT-Sequenzen vorhanden waren, identifiziert werden konnte und es daher nicht gelang, ein altersgematchtes Vergleichskollektiv zu identifizieren.

4.7.2. Kollektiv mit Familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ

Die mit $n = 27$ relativ geringe Zahl der Patienten mit Familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ stellt eine gewisse Limitation des zweiten Teils der Arbeit dar. Allerdings ist die Gesamtzahl aller Patienten mit einer HCHWA-D Mutation insgesamt sehr klein, da diese Mutation nur in 4 Familien aus den Dörfern Katwijk und Scheveningen in den Niederlanden auftritt (van Rooden et al., 2009), (Levy et al., 1990).

Bei der Interpretation der in diesem Kollektiv erhobenen Befunde muss v. a. berücksichtigt werden, dass noch nicht geklärt ist, inwieweit diese auf die sporadische Form der CAA übertragbar sind. Dies muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

4.7.3. PROSPER-Kollektiv

Bei der PROSPER-Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, Studie, mit der primär geprüft werden sollte, ob eine Behandlung mit Pravastatin das Risiko eines (neuen) vaskulären Ereignisses in einer Kohorte von Patienten mit vorbestehender vaskulärer Erkrankung oder einem signifikant erhöhtem vaskulären Risiko vermindert. Bei einer Subgruppe des Studienkollektivs wurden auch MRTs durchgeführt, histologische Gewebeproben zum Nachweis einer CAA konnten jedoch bei diesen Patienten aus ethischen Gründen nicht gewonnen werden. Daher kommen als Ursache für die SS bei diesem Kollektiv prinzipiell auch andere

Differenzialdiagnosen in Betracht. Dazu gehören Erkrankungen wie die kortikale Venenthrombose oder eine Vaskulitis (Refai et al., 2008). Aus diesem Grund werden weitere Studien benötigt, die die Spezifität der SS bei CAA untersuchen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die häufigste Ursache einer fokalen SAB und damit auch der daraus entstehenden SS bei Patienten über 60 Jahren die CAA zu sein scheint (Kumar et al., 2010).

Die MRT-Datensätze der Teilnehmer der PROSPER-MRT-Substudie wurden uns nur in anonymisierter Form zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Daher war es uns nicht möglich, die individuellen demographischen und klinischen Charakteristika der von der SS betroffenen Patienten zu ermitteln.

5. Zusammenfassung

Die CAA ist eine sehr häufige zerebrovaskuläre Erkrankung vor allem des älteren Menschen, bei der es zur Ablagerung von β 40-Amyloid in den kortikalen und leptomeningealen Gefäßen kommt. Sie präsentiert sich MR-tomographisch typischerweise mit lobären intrazerebralen Makroblutungen und Mikroblutungen, klinisch meist als Schlaganfall, aber auch mit transienten, anfallsartigen neurologischen Ausfällen.

In mehreren kleinen Fallserien wurde zusätzlich zu den ICBs und den MBs im MRT eine sog. SS bei CAA-Patienten gefunden. Bei der SS handelt es sich um lineare Hämosiderinablagerungen im Subarachnoidalraum bzw. in den oberflächlichen Kortexschichten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung dieses Befundes für die *in vivo* Diagnose der CAA durch Bestimmung der Prävalenz des SS untersucht und getestet, ob der Einschluss der SS als ein neuer Parameter die Sensitivität und Spezifität der Boston-Kriterien für die Diagnose einer CAA verändert. Dazu analysierten wir die T2*w MRT-Aufnahmen folgender Patientenkollektive auf das Vorhandensein von ICBs, MBs sowie einer SS: (1) 38 Patienten mit histologisch gesicherter sporadischer CAA, (2) eine Kontrollgruppe von 22 Patienten mit einer nicht durch CAA verursachten ICB, (3) 27 Patienten mit Familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ (HCHWA-D) sowie (4) 518 ältere Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv).

Die Prävalenz der SS betrug 60,5 % bei den Patienten mit einer histologisch gesicherten CAA, 22,2 % bei den Patienten mit familiärer Amyloidose (HCHWA-D) und 2,7 % bei den Patienten des PROSPER-Kollektivs. In der Kontrollgruppe von Patienten mit einer ICB anderer Genese war dieser Befund nicht nachweisbar.

Um die Bedeutung der SS für die nicht-invasive Diagnostik der CAA weiter zu untersuchen, wurden „modifizierte“ Boston-Kriterien, in die die SS als weiteres Kriterium einfluss, formuliert und mit den „klassischen“ Kriterien verglichen. Die „klassischen“ Boston-Kriterien hatten eine Sensitivität für die CAA von 89,5 %. Durch den Einschluss der SS in die Boston-Kriterien konnte die Sensitivität auf 94,7 % erhöht werden. Die Spezifität der Boston-Kriterien betrug 81,2 % sowohl für die „klassischen“ als auch für die „modifizierten“ Boston-Kriterien. Die von uns vorgeschlagene Modifikation der Diagnosekriterien der CAA ermöglicht es auch bei

Patienten, die sich lediglich mit transienten neurologischen Symptomen ohne ICB oder MBs präsentieren, die Diagnose einer CAA zu stellen.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich folgern, dass die SS einen wichtigen MR-Biomarker insbesondere für die sporadische CAA darstellt, durch den die nicht-invasive Diagnosestellung dieser im Alter sehr häufigen Erkrankung erleichtert wird.

6. Literaturverzeichnis

- Attems, J., Lintner, F., & Jellinger, K. (2004). Amyloid β peptide 1–42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol*, 107(5), 479-480.
- Biffi, A., & Greenberg, S. (2011). Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review. *J Clin Neurol*, 7(1), 1-9.
- Biffi, A., Halpin, A., Towfighi, A., Gilson, A., Busl, K., Rost, N., . . . Viswanathan, A. (2010a). Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 75(8), 693-698.
- Biffi, A., Sonni, A., Anderson, C. D., Kissela, B., Jagiella, J. M., Schmidt, H., . . . Rosand, J. (2010b). Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 68(6), 934-943.
- Bornebroek, M., De Jonghe, C., Haan, J., Kumar-Singh, S., Yoonkin, S., Roos, R., & Van Broeckhoven, C. (2003). Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (A β PP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. *Neurobiol Dis*, 14(3), 619-623.
- Bornebroek, M., Haan, J., & Roos, R. A. (1999). Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis--Dutch type (HCHWA-D): a review of the variety in phenotypic expression. *Amyloid*, 6(3), 215-224.
- Brunot, S., Osseby, G. V., Rouaud, O., Kazemi, A., Ricolfi, F., Couvreur, G., . . . Bejot, Y. (2010). Transient ischaemic attack mimics revealing focal subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 30(6), 597-601.
- Charidimou, A., Gang, Q., & Werring, D. J. (2011). Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Cuny, E., Loiseau, H., Rivel, J., Vital, C., & Castel, J. P. (1996). Amyloid angiopathy-related cerebellar hemorrhage. *Surg Neurol*, 46(3), 235-239.
- Dierksen, G. A., Skehan, M. E., Khan, M. A., Jeng, J., Nandigam, R. N. K., Becker, J. A., . . . Greenberg, S. M. (2010). Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 68(4), 545-548.
- Eng, J. A., Frosch, M. P., Choi, K., Rebeck, G. W., & Greenberg, S. M. (2004). Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol*, 55(2), 250-256.

- Fazekas, F., Kleinert, R., Roob, G., Kleinert, G., Kapeller, P., Schmidt, R., & Hartung, H. P. (1999). Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(4), 637-642.
- Fearnley, J. M., Stevens, J. M., & Rudge, P. (1995). Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain*, 118 (Pt 4), 1051-1066.
- Feldman, H. H., Maia, L. F., Mackenzie, I. R., Forster, B. B., Martzke, J., & Woolfenden, A. (2008). Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke*, 39(10), 2894-2897.
- Frackowiak, J., Zoltowska, A., & Wisniewski, H. M. (1994). Non-fibrillar beta-amyloid protein is associated with smooth muscle cells of vessel walls in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53(6), 637-645.
- Gilbert, J. J., & Vinters, H. V. (1983). Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke*, 14(6), 915-923.
- Goldgaber, D., Lerman, M. I., McBride, O. W., Saffiotti, U., & Gajdusek, D. C. (1987). Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science*, 235(4791), 877-880.
- Greenberg, S. M., Briggs, M. E., Hyman, B. T., Kokoris, G. J., Takis, C., Kanter, D. S., . . . Pessin, M. S. (1996). Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*, 27(8), 1333-1337.
- Greenberg, S. M., Gurol, M. E., Rosand, J., & Smith, E. E. (2004). Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke*, 35(11 Suppl 1), 2616-2619.
- Greenberg, S. M., Rapalino, O., & Frosch, M. P. (2010). Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2010. An 87-year-old woman with dementia and a seizure. *N Engl J Med*, 363(4), 373-381.
- Greenberg, S. M., Rebeck, G. W., Vonsattel, J. P., Gomez-Isla, T., & Hyman, B. T. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 38(2), 254-259.
- Greenberg, S. M., Vernooij, M. W., Cordonnier, C., Viswanathan, A., Al-Shahi Salman, R., Warach, S., . . . Breteler, M. M. (2009). Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*, 8(2), 165-174.
- Greenberg, S. M., & Vonsattel, J.-P. G. (1997). Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy : Sensitivity and Specificity of Cortical Biopsy. *Stroke*, 28(7), 1418-1422.

- Greenberg, S. M., Vonsattel, J. P., Segal, A. Z., Chiu, R. I., Clatworthy, A. E., Liao, A., . . . Rebeck, G. W. (1998). Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 50(4), 961-965.
- Greenberg, S. M., Vonsattel, J. P., Stakes, J. W., Gruber, M., & Finklestein, S. P. (1993). The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology*, 43(10), 2073-2079.
- Haass, C., Schlossmacher, M. G., Hung, A. Y., Vigo-Pelfrey, C., Mellon, A., Ostaszewski, B. L., . . . et al. (1992). Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 359(6393), 322-325.
- Haglund, M., & Englund, E. (2002). Cerebral amyloid angiopathy, white matter lesions and Alzheimer encephalopathy - a histopathological assessment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14(3), 161-166.
- Hofman, A., de Jong, P. T. V. M., van Duijn, C. M., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam Study? *The Lancet Neurology*, 5(6), 545-550.
- Holland, C. M., Smith, E. E., Csapo, I., Gurol, M. E., Brylka, D. A., Killiany, R. J., . . . Greenberg, S. M. (2008). Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke*, 39(4), 1127-1133.
- Itoh, Y., Yamada, M., Hayakawa, M., Otomo, E., & Miyatake, T. (1993). Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci*, 116(2), 135-141.
- Izenberg, A., Aviv, R. I., Demaerschalk, B. M., Dodick, D. W., Hopyan, J., Black, S. E., & Gladstone, D. J. (2009). Crescendo Transient Aura Attacks. *Stroke*, 40(12), 3725-3729.
- Jellinger, K. A. (2002). Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *Journal of Neural Transmission*, 109(5), 813-836.
- Jin, K., Sato, S., Takahashi, T., Nakazaki, H., Date, Y., Nakazato, M., . . . Ikeda, S. (2004). Familial leptomenigeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(10), 1463-1466.
- Katoh, M., Yoshino, M., Asaoka, K., Aoki, T., Imamura, H., Kashiwazaki, D., . . . Aida, T. (2007). A restricted subarachnoid hemorrhage in the cortical sulcus in cerebral amyloid angiopathy: could it be a warning sign? *Surg Neurol*, 68(4), 457-460.

- Kawahara, I., Nakamoto, M., Matsuo, Y., & Tokunaga, Y. (2010). [A case of cerebral amyloid angiopathy in which a restricted subarachnoid hemorrhage recurred in the cortical sulcus following a subcortical hemorrhage]. *No Shinkei Geka*, 38(6), 551-555.
- Keage, H. A., Carare, R. O., Friedland, R. P., Ince, P. G., Love, S., Nicoll, J. A., . . . Brayne, C. (2009). Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*, 9, 3.
- Kinnecom, C., Lev, M. H., Wendell, L., Smith, E. E., Rosand, J., Frosch, M. P., & Greenberg, S. M. (2007). Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*, 68(17), 1411-1416.
- Kleinig, T., Kiley, M., & Thompson, P. (2008). Acute Convexity Subarachnoid Haemorrhage: A Cause of Aura-Like Symptoms in the Elderly. *Cephalalgia*, 28(6), 658-663.
- Knudsen, K. A., Rosand, J., Karluk, D., & Greenberg, S. M. (2001). Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*, 56(4), 537-539.
- Koennecke, H. C. (2006). Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*, 66(2), 165-171.
- Koeppen, A. H., Dickson, A. C., Chu, R. C., & Thach, R. E. (1993). The pathogenesis of superficial siderosis of the central nervous system. *Ann Neurol*, 34(5), 646-653.
- Koeppen, A. H., Michael, S. C., Li, D., Chen, Z., Cusack, M. J., Gibson, W. M., . . . Qian, J. (2008). The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 116(4), 371-382.
- Kumar, N., Cohen-Gadol, A. A., Wright, R. A., Miller, G. M., Piepgras, D. G., & Ahlskog, J. E. (2006). Superficial siderosis. *Neurology*, 66(8), 1144-1152.
- Kumar, S., Goddeau, R. P., Jr., Selim, M. H., Thomas, A., Schlaug, G., Alhazzani, A., . . . Caplan, L. R. (2010). Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology*, 74(11), 893-899.
- Le Bourgeois, J. P., Geara, F., Piedbois, P., Haddad, E., Levy, E., Taghian, A., & Sagna, C. (1990). [Radiotherapy of epidemic Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. Analysis of 149 cases treated by extended and/or localized cutaneous irradiation]. *Ann Dermatol Venereol*, 117(1), 17-21.
- Levy, E., Carman, M. D., Fernandez-Madrid, I. J., Power, M. D., Lieberburg, I., van Duinen, S. G., . . . Frangione, B. (1990). Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*, 248(4959), 1124-1126.

- Levy, M., Turtzo, C., & Llinas, R. H. (2007). Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol*, 3(1), 54-58; quiz 59.
- Linn, J., Halpin, A., Demaerel, P., Ruhland, J., Giese, A. D., Dichgans, M., . . . Greenberg, S. M. (2010). Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 74(17), 1346-1350.
- Linn, J., Herms, J., Dichgans, M., Bruckmann, H., Fesl, G., Freilinger, T., & Wiesmann, M. (2008). Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1), 184-186.
- Linn, J., Wollenweber, F., Lummel, N., Bochmann, K., Pfefferkorn, T., Gschwendtner, A., . . . Opherk, C. (2012). Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol*, 1-6.
- Linn, J., Wollenweber, F., Lummel, N., Bochmann, K., Pfefferkorn, T., Gschwendtner, A., . . . Opherk, C. (2013). Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol*, 260(1), 176-181.
- Maia, L. F., Mackenzie, I. R. A., & Feldman, H. H. (2007). Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci*, 257(1-2), 23-30.
- Massaro, A. R., Sacco, R. L., Mohr, J. P., Foulkes, M. A., Tatemichi, T. K., Price, T. R., . . . Wolf, P. A. (1991). Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank. *Neurology*, 41(12), 1881-1885.
- McCarron, M. O., & Nicoll, J. A. (2004). Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*, 3(8), 484-492.
- Nandigam, R. N., Viswanathan, A., Delgado, P., Skehan, M. E., Smith, E. E., Rosand, J., . . . Dickerson, B. C. (2009). MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 338-343.
- Nicoll, J. A., Burnett, C., Love, S., Graham, D. I., Dewar, D., Ironside, J. W., . . . Vinters, H. V. (1997). High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 41(6), 716-721.
- O'Donnell, H. C., Rosand, J., Knudsen, K. A., Furie, K. L., Segal, A. Z., Chiu, R. I., . . . Greenberg, S. M. (2000). Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 342(4), 240-245.
- Oh, U., Gupta, R., Krakauer, J. W., Khandji, A. G., Chin, S. S., & Elkind, M. S. (2004). Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 62(3), 494-497.

- Passero, S., Burgalassi, L., D'Andrea, P., & Battistini, N. (1995). Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 26(7), 1189-1192.
- Pfeifer, L. A., White, L. R., Ross, G. W., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2002). Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*, 58(11), 1629-1634.
- Puchtler, H., Waldrop, F. S., & Meloan, S. N. (1985). A review of light, polarization and fluorescence microscopic methods for amyloid. *Appl Pathol*, 3(1-2), 5-17.
- Quigley, H., Colloby, S. J., & O'Brien, J. T. (2011). PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(10), 991-999.
- Qureshi, A. I., Tuhim, S., Broderick, J. P., Batjer, H. H., Hondo, H., & Hanley, D. F. (2001). Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 344(19), 1450-1460.
- Raposo, N., Viguier, A., Cuvinciuc, V., Calviere, L., Cognard, C., Bonneville, F., & Larrue, V. (2011). Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. *European Journal of Neurology*, 18(4), 597-603.
- Refai, D., Botros, J. A., Strom, R. G., Derdeyn, C. P., Sharma, A., & Zipfel, G. J. (2008). Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. *J Neurosurg*, 109(6), 1034-1041.
- Revesz, T., Ghiso, J., Lashley, T., Plant, G., Rostagno, A., Frangione, B., & Holton, J. L. (2003). Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62(9), 885-898.
- Revesz, T., Holton, J. L., Lashley, T., Plant, G., Frangione, B., Rostagno, A., & Ghiso, J. (2009). Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol*, 118(1), 115-130.
- Revesz, T., Holton, J. L., Lashley, T., Plant, G., Rostagno, A., Ghiso, J., & Frangione, B. (2002). Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. *Brain Pathol*, 12(3), 343-357.
- Roch, J. A., Nighoghossian, N., Hermier, M., Cakmak, S., Picot, M., Honnorat, J., . . . Trouillas, P. (2005). Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis*, 20(5), 412-414.
- Rosand, J., Hylek, E. M., O'Donnell, H. C., & Greenberg, S. M. (2000a). Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology*, 55(7), 947-951.

- Rosand, J., Hylek, E. M., O'Donnell, H. C., & Greenberg, S. M. (2000b). Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 55(7), 947-951.
- Rosand, J., Muzikansky, A., Kumar, A., Wisco, J. J., Smith, E. E., Betensky, R. A., & Greenberg, S. M. (2005). Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 58(3), 459-462.
- Roth, P., Happold, C., Eisele, G., Nägele, T., Weller, M., & Luft, A. (2008). A series of patients with subpial hemorrhage: Clinical manifestation, neuroradiological presentation and therapeutic implications. *J Neurol*, 255(7), 1018-1022.
- Schrag, M., McAuley, G., Pomakian, J., Jiffry, A., Tung, S., Mueller, C., . . . Kirsch, W. M. (2010). Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*, 119(3), 291-302.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Cobbe, S. M., Bollen, E. L., Buckley, B. M., . . . Stott, D. J. (1999). The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Am J Cardiol*, 84(10), 1192-1197.
- Sloan, M. A., Price, T. R., Petito, C. K., Randall, A. M. Y., Solomon, R. E., Terrin, M. L., . . . Knatterud, G. L. (1995). CLINICAL-FEATURES AND PATHOGENESIS OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE AFTER RT-PA AND HEPARIN-THERAPY FOR ACUTE MYOCARDIAL-INFARCTION - THE THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL-INFARCTION (TIMI)-II PILOT AND RANDOMIZED CLINICAL-TRIAL COMBINED EXPERIENCE. *Neurology*, 45(4), 649-658.
- Soontornniyomkij, V., Lynch, M. D., Mermash, S., Pomakian, J., Badkoobehi, H., Clare, R., & Vinters, H. V. (2010). Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral beta-amyloid angiopathy. *Brain Pathol*, 20(2), 459-467.
- Stenh, C., Nilsberth, C., Hammarback, J., Engvall, B., Naslund, J., & Lannfelt, L. (2002). The Arctic mutation interferes with processing of the amyloid precursor protein. *Neuroreport*, 13(15), 1857-1860.
- Stiller, D., Katenkamp, D., & Thoss, K. (1972). [Staining mechanism of thioflavin T with special reference to the localization of amyloid]. *Acta Histochem*, 42(2), 234-245.
- Sudlow, C., Martínez González, N. A., Kim, J., & Clark, C. (2006). Does Apolipoprotein E Genotype Influence the Risk of Ischemic Stroke, Intracerebral Hemorrhage, or Subarachnoid Hemorrhage? *Stroke*, 37(2), 364-370.

- Takeda, S., Yamazaki, K., Miyakawa, T., Onda, K., Hinokuma, K., Ikuta, F., & Arai, H. (2003). Subcortical hematoma caused by cerebral amyloid angiopathy: does the first evidence of hemorrhage occur in the subarachnoid space? *Neuropathology*, 23(4), 254-261.
- Urban, P., & Müller-Forell, W. (2005). Clinical and neuroradiological spectrum of isolated cortical vein thrombosis. *J Neurol*, 252(12), 1476-1481.
- van Beijnum, J., Lovelock, C. E., Cordonnier, C., Rothwell, P. M., Klijn, C. J., Al-Shahi Salman, R., . . . the Oxford Vascular, S. (2009). Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain*, 132(Pt 2), 537-543.
- van den Heuvel, D. M., Admiraal-Behloul, F., ten Dam, V. H., Olofsen, H., Bollen, E. L., Murray, H. M., . . . van Buchem, M. A. (2004). Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology*, 63(9), 1699-1701.
- Van Nostrand, W. E., Melchor, J. P., Cho, H. S., Greenberg, S. M., & Rebeck, G. W. (2001). Pathogenic effects of D23N Iowa mutant amyloid beta -protein. *J Biol Chem*, 276(35), 32860-32866.
- van Rooden, S., van der Grond, J., van den Boom, R., Haan, J., Linn, J., Greenberg, S. M., & van Buchem, M. A. (2009). Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke*, 40(9), 3022-3027.
- Verghese, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 10(3), 241-252.
- Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 348(13), 1215-1222.
- Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Hofman, A., Krestin, G. P., Breteler, M. M., & van der Lugt, A. (2009). Superficial siderosis in the general population. *Neurology*, 73(3), 202-205.
- Vinters, H. V. (1987). CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY - A CRITICAL-REVIEW. *Stroke*, 18(2), 311-324.
- Viswanathan, A., & Chabriat, H. (2006). Cerebral microhemorrhage. *Stroke*, 37(2), 550-555.
- Viswanathan, A., Patel, P., Rahman, R., Nandigam, R. N. K., Kinnecom, C., Bracoud, L., . . . Smith, E. E. (2008). Tissue Microstructural Changes Are Independently Associated With Cognitive Impairment in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*, 39(7), 1988-1992.

- Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Hedley-Whyte, E. T., Ropper, A. H., Bird, E. D., & Richardson, E. P., Jr. (1991). Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*, 30(5), 637-649.
- Watson, D. J., Selkoe, D. J., & Teplow, D. B. (1999). Effects of the amyloid precursor protein Glu693-->Gln 'Dutch' mutation on the production and stability of amyloid beta-protein. *Biochem J*, 340 (Pt 3), 703-709.
- Werring, D. J., Gregoire, S. M., & Cipolotti, L. (2010). Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 131-135.
- White, L., Small, B. J., Petrovitch, H., Ross, G. W., Masaki, K., Abbott, R. D., . . . Markesbery, W. (2005). Recent clinical-pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 18(4), 224-227.
- Wisniewski, H. M., Wegiel, J., Vorbrodt, A. W., Mazur-Kolecka, B., & Frackowiak, J. (2000). Role of perivascular cells and myocytes in vascular amyloidosis. *Ann N Y Acad Sci*, 903, 6-18.
- Yamada, M. (2002). Risk Factors for Cerebral Amyloid Angiopathy in the Elderly. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 977(1), 37-44.
- Yamada, M., Itoh, Y., Otomo, E., Hayakawa, M., & Miyatake, T. (1993). Subarachnoid haemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(5), 543-547.
- Yarom, R., Levy, E., & Horowitz, M. (1990). Myocardial pathology in rats exposed to prolonged environmental heat. *Cardiovasc Res*, 24(12), 982-986.
- Yoon, D. Y., Chang, S. K., Choi, C. S., Kim, W. K., & Lee, J. H. (2009). Multidetector row CT angiography in spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a prospective comparison with conventional angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(5), 962-967.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Gradeinteilung der CAA	6
Tabelle 2: Boston-Kriterien zur Diagnose CAA-verursachter Blutungen	10
Tabelle 3: Demographische Charakteristika der Patienten der PROSPER-MRT-Substudie.....	19
Tabelle 4: Klinische Symptome der CAA-Patienten und der Patienten der Kontrollgruppe mit ICBs anderer Ursache.	27
Tabelle 5: Prävalenz intrazerebraler Makroblutungen bei CAA-Patienten und Kontrollpatienten.....	28
Tabelle 6: Prävalenz der Mikroblutungen bei CAA-Patienten und Kontrollpatienten	30
Tabelle 7: Prävalenz und Lokalisation der akuten SAB bei den Patienten mit histologisch bestätigter CAA	32
Tabelle 8: Prävalenz akuter Subarachnoidalblutungen (SABs) bei den CAA-Patienten und den Kontrollpatienten.....	33
Tabelle 9: Prävalenz und Lokalisation der superfiziellen Siderose bei den Patienten mit histologisch bestätigter CAA	35
Tabelle 10: Prävalenz und Verteilung der superfiziellen Siderose bei Patienten mit gesicherter CAA und bei den Patienten der Kontrollgruppe	36
Tabelle 11: „Modifizierte“ Boston-Kriterien.....	37
Tabelle 12: Einteilung der Patienten mit CAA und der Kontrollgruppe gemäß den „klassischen“ Boston-Kriterien	38
Tabelle 13: Einteilung der Patienten mit CAA und der Kontrollgruppe gemäß den „modifizierten“ Boston-Kriterien	39
Tabelle 14: Anzahl und Lokalisation von Mikro- und Makroblutungen bei Patienten mit SS und familiärer Amyloidose vom Holländischen Typ (HCHWA-D-Patienten)	40
Tabelle 15: Prävalenz und Lokalisation von intrazerebralen Makroblutungen bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv)	41
Tabelle 16: Häufigkeit und Lokalisation der SS bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (PROSPER-Kollektiv).....	42

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histopathologische Charakteristika eines Patienten mit CAA.....	7
Abbildung 2: Patientin mit mehreren MBs und einer ICB.....	12
Abbildung 3: Patienten mit fokaler und disseminierter SS.....	13
Abbildung 4: Flussdiagramm des Einschlusses der älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren	20
Abbildung 5: Flussdiagramm des Einschlusses der Patienten mit histologisch gesicherter, sporadischer CAA und der Kontrollgruppe	26
Abbildung 6: Patientin mit einer ICB und einer fokalen SS	29
Abbildung 7: Patienten mit mehreren MBs links und rechts.....	31
Abbildung 8: Patientin mit einer akuten SAB rechts frontal.....	32
Abbildung 9: Patientin mit bilateraler SS.....	34
Abbildung 10: Schematische Darstellung des möglichen Entstehungsmechanismus einer SS aus einer fokalen SAB.....	49

9. Publikation

Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM.,

Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy.

Neurology 2010 Apr 27;74(17):1346-1350

Eidesstattliche Versicherung

Ruhland, Johanna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Superfizielle Siderose: Ein neuer MR-Biomarker der zerebralen Amyloidangiopathie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand